

**оновлення 2021 року.**

**Всесвітня організація охорони здоров’я**

Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу

Модуль 3: Діагноз

**Швидка діагностика для виявлення туберкульозу**

Консолідовані

настанови ВООЗ із туберкульозу:

Модуль 3: Діагноз

**Швидка діагностика для виявлення туберкульозу**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| оновлення 2021 року. |  | **Всесвітня організація охорони здоров’я** |

Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 3: встановлення діагнозу – швидка діагностика для діагностики туберкульозу, оновлення 2021 року.

ISBN 978–92–4-002941-5 (електронна версія)

ISBN 978–92–4-002942-2 (друкована версія)

**© Всесвітня організація охорони здоров’я, 2021 рік**

Деякі права захищені. Ці настанови доступні на умовах Ліцензії Creative Commons Із зазначенням авторства — Розповсюдження на тих самих умовах 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo).

Згідно з умовами цієї ліцензії копіювання, поширення та адаптація роботи для некомерційних цілей дозволяється за умови відповідного цитування цих настанов, як зазначено нижче. Використання цих настанов не означає, що ВООЗ схвалює будь-яку конкретну організацію, продукцію чи послуги. Використання логотипу ВООЗ заборонене. У разі адаптації настанов необхідно ліцензувати свою роботу відповідно до умов тієї ж або аналогічної ліцензії Creative Commons. У разі перекладу цих настанов слід додати наступну відмову від відповідальності разом із запропонованим цитуванням: «Всесвітня організація охорони здоров’я (ВООЗ) не є автором цього перекладу. ВООЗ не несе відповідальності за зміст або точність цього перекладу. Оригінальне видання англійською мовою є обов’язковим і автентичним виданням».

Будь-яке посередництво, що стосується суперечок, які виникають за ліцензією, здійснюється відповідно до правил посередництва Всесвітньої організації інтелектуальної власності (http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/).

**Пропоноване цитування.** Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 3: встановлення діагнозу – швидка діагностика для діагностики туберкульозу, оновлення 2021 року. Geneva: World Health Organization; 2021. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

**Дані каталогізації документів перед їхньою публікацією.** БЗ доступний на вебсайті http://apps.who.int/iris.

**Продажі, права та ліцензування.** Щоб придбати публікації ВООЗ, перейдіть за посиланнямhttp://apps.who.int/bookorders. Інформацію щодо подання запитів стосовно комерційного використання та запитів стосовно прав та ліцензування, див. http://www.who.int/about/licensing.

**Сторонні матеріали.** Якщо ви хочете повторно використовувати матеріали з цих настанов, які належать третім сторонам, наприклад, таблиці, рисунки чи зображення, ви несете відповідальність за визначення необхідності отримання дозволу для цього повторного використання та отримання дозволу від власника авторських прав. Ризик претензій внаслідок порушення будь-якого зі сторонніх компонентів у роботі покладається виключно на користувача.

**Загальні відмови від відповідальності.** Використані позначення та подання матеріалів у цій публікації не означають висловлення будь-якої думки з боку ВООЗ щодо правового статусу будь-якої країни, території, міста чи району чи їхніх органів влади, або щодо розмежування їхніх меж або кордонів. Пунктирні лінії на картах – це приблизні межі, які, можливо, ще не є повністю погодженими.

Згадка про конкретні компанії чи продукцію певних виробників не означає, що ВООЗ затвердила або рекомендує їх, надаючи перевагу іншим виробникам аналогічної продукції, не згаданим у цих настановах. За винятком помилок та упущень, назви фірмових продуктів вирізняються першими великими літерами.

ВООЗ вжила всіх розумних запобіжних заходів для перевірки інформації, що міститься у цій публікації. Однак опублікований матеріал поширюється без жодних явних чи неявних гарантій. Відповідальність за інтерпретацію і використання матеріалу покладається на читача. ВООЗ у жодному разі не несе відповідальності за збитки, що виникли внаслідок використання цього матеріалу.

Зміст

**Подяка vii**

**Скорочення та абревіатури xvі**

**Визначення хviii**

**Короткий огляд змісту xiх**

**1. Вступ 1**

1. Загальна інформація. 1
2. Сфера застосування документа 4
3. Цільова аудиторія 4

**2. Рекомендації 5**

2.1. Початкові діагностичні тести для діагностики туберкульозу з виявленням резистентності до препаратів. 5

Тести Xpert MTB/RIF і Xpert MTB/RIF Ultra 5

Тести Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx 43

Автоматизовані ТАНК помірної складності для виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду **НОВИЙ**- 50

2.2. Початкові діагностичні тести для діагностики туберкульозу без виявлення резистентності до препаратів 67

Петльова ізотермічна ампліфікація 67

Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву 74

2.3. Подальші діагностичні тести для виявлення додаткової медикаментозної резистентності 87

Автоматизовані ТАНК низької складності для виявлення резистентності до ізоніазидів та протитуберкульозних препаратів другого ряду **НОВИЙ**  87

LPA до препаратів першого ряду 101

LPA до препаратів другого ряду 108

ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації для виявлення

резистентності до піразинаміду **НОВИЙ** 115

**Список літератури 125**

**Додаток 1: Методи розробки настанов 129**

**Додаток 2: Оцінка конфлікту інтересів для членів Групи з розробки настанов і Групи зовнішнього рецензування 133**

**Вебдодаток 1. Список досліджень, що входять до систематичних оглядів**

Вебдодаток 1.1 Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra

Вебдодаток 1.2 Truenat MTB, MTB Plus, MTB-RIF Dx

Вебдодаток 1.3 Автоматизовані ТАНК помірної складності

Вебдодаток 1.4 Петльова ізотермічна ампліфікація (ТБ-LAMP)

Вебдодаток 1.5 Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (тест сечі LF-LAM)

Вебдодаток 1.6 Автоматизовані ТАНК низької складності

Вебдодаток 1.7 Лінійний зонд-аналіз препаратів першої лінії (FL-LPA)

Вебдодаток 1.8 Лінійний зонд-аналіз препаратів другої лінії (SL-LPA)

Вебдодаток 1.9 ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації

**Вебдодаток 2. Профілі GRADE**

Вебдодаток 2.1 Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra

Вебдодаток 2.2 Truenat MTB, MTB Plus, MTB-RIF Dx

Вебдодаток 2.3 Автоматизовані ТАНК помірної складності

Вебдодаток 2.4 Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (тест сечі LF-LAM)

Вебдодаток 2.5 Автоматизовані ТАНК низької складності

Вебдодаток 2.6 Лінійний зонд-аналіз препаратів першої лінії (FL-LPA)

Вебдодаток 2.7 Лінійний зонд-аналіз препаратів другої лінії (SL-LPA)

Вебдодаток 2.8 ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації

**Вебдодаток 3. Таблиці прийняття рішень на основі доказів**

Вебдодаток 3.1 Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra

Вебдодаток 3.2 Truenat MTB, MTB Plus, MTB-RIF Dx

Вебдодаток 3.3 Автоматизовані ТАНК помірної складності

Вебдодаток 3.4 Петльова ізотермічна ампліфікація (ТБ-LAMP)

Вебдодаток 3.5 Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (тест сечі LF-LAM)

Вебдодаток 3.6 Автоматизовані ТАНК низької складності

Вебдодаток 3.7 Лінійний зонд-аналіз препаратів першої лінії (FL-LPA)

Вебдодаток 3.8 Лінійний зонд-аналіз препаратів другої лінії (SL-LPA)

Вебдодаток 3.9 ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації

**Вебдодаток 4. Узагальнення та аналіз доказів**

Вебдодаток 4.1 Вплив діагностичного тесту Xpert MTB/RIF на важливі для пацієнта наслідки туберкульозу: систематичний огляд

Вебдодаток 4.2 Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення активної форми туберкульозу у дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ: оновлений систематичний огляд

Вебдодаток 4.3 Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення активної форми туберкульозу у дорослих з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ: оновлений систематичний огляд

Вебдодаток 4.4 Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення активної форми туберкульозу у дітей: оновлений систематичний огляд

Вебдодаток 4.5 Систематичний огляд літератури стосовно економічних даних для молекулярних аналізів, призначених як первинні тести для діагностики легеневого та позалегеневого ТБ у дорослих та дітей

Додаток 4.6 Звіт про перспективи тестування Xpert: результати якісного дослідження

Вебдодаток 4.7 Звіт про діагностичну точність аналізів на туберкульоз та резистентність до рифампіцину Molbio Truenat в умовах цільового використання

Вебдодаток 4.8 Автоматизовані ТАНК помірної складності: Діагностична точність для виявлення туберкульозу та виявлення резистентності до рифампіцину та ізоніазиду. Систематичний огляд та метааналіз.

Вебдодаток 4.9 Систематичний огляд літератури стосовно економічних даних для тестів на ампліфікацію нуклеїнової кислоти (ТАНК) для виявлення ТБ та резистентного ТБ у дорослих та дітей

Вебдодаток 4.10 ТАНК для виявлення туберкульозу та резистентності до протитуберкульозних препаратів з урахуванням інтересів користувачів: результати якісного синтезу даних (систематичний огляд)

Вебдодаток 4.11 Тести на ампліфікацію нуклеїнової кислоти на туберкульоз і медикаментозну резистентність до туберкульозу з урахуванням інтересів користувачів: (дослідження в ході опитувань)

Вебдодаток 4.12 LF-LAM для виявлення активної форми туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ: оновлений систематичний огляд

Вебдодаток 4.13 Економічні оцінки LF-LAM для діагностики активної форми туберкульозу у ВІЛ-позитивних осіб: оновлений систематичний огляд

Вебдодаток 4.14 Перспективи запровадження тесту LF-LAM для діагностики активної форми туберкульозу: результати якісного дослідження

Вебдодаток 4.15 Автоматизовані ТАНК низької складності: Діагностична точність для виявлення резистентності до ізоніазидів та протитуберкульозних препаратів другого ряду. Систематичний огляд

Вебдодаток 4.16 Концентрації лікарських засобів, що використовуються в тестах медикаментозної чутливості на основі посівів для включених досліджень щодо діагностичної точності лінійних зонд-аналізів препаратів другої лінії

Вебдодаток 4.17 ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації: Діагностична точність для виявлення резистентності до піразинаміду. Систематичний огляд



Подяка

Рекомендації та зауваження у цій настанові із боротьби з туберкульозом (ТБ) є результатом спільних зусиль експертів різних спеціальностей. Всесвітня організація охорони здоров’я (ВООЗ) вдячна їм усім за час та підтримку. Кожне керівництво, включене до цього консолідованого керівництва, розроблено окремою групою з розробки керівництва (ГРН); отже, наведені нижче подяки відносяться до кожного керівництва ВООЗ.

**Молекулярні аналізи, котрі використовуються як первинні тести1**

**Група з розробки настанов**

Viet Nhung Nguyen (співголова), Національна програма протидії туберкульозу, Міністр охорони здоров’я, Ханой, В’єтнам; Holger Schünemann (співголова), Університет МакМастера, Гамільтон, Канада; Denise Arakaki-Sanchez, Міністр охорони здоров’я, Бразиліа, Бразилія; David Branigan, Група «Дієве лікування, Нью-Йорк, Сполучені Штати Америки (США); Petra de Haas, Фонд протидії туберкульозу KNCV, Гаага, Нідерланди; Patricia Hall, Центри контролю та профілактики захворювань (ЦКЗ), Атланта, США; Rumina Hasan, кафедра патології та мікробіології, Університет Ага Хан, Карачі, Пакистан; Nagalineswaran Kumarasamy, головний лікар, Науково-освітній центр із дослідження СНІДу, надання безкоштовних медичних послуг, Ченнаї, Індія; Leen Rigouts, Інститут тропічної медицини імені Принца Леопольда, Брюссель, Бельгія; Thomas Shinnick, незалежний консультант, Атланта, США; Sabira Tahseen, Національна програма боротьби з туберкульозом, Міністерство з питань регулювання та координації національних служб охорони здоров’я, уряд Пакистану, Ісламабад, Пакистан; Ezio Tavora Dos Santos Filho, член спеціальної групи громадянського суспільства, Ріо-де-Жанейро, Бразилія; Mercy Annapoorani Thiruthuvadoss, «Blossom Trust», Таміл Наду, Індія; Carrie Tudor, директор проекту з туберкульозу, Міжнародна рада медсестер, Дурбан, Південно-Африканська Республіка; Діана Вахрушева, Національний медичний науково-дослідний центр фтизіопульмонології та інфекційних хвороб, Єкатеринбург, Російська Федерація; Анна Вассалл, лектор з економіки здоров’я, Лондонська школа гігієни та тропічної медицини (LSHTM), Лондон, Сполучене Королівство Великої Британії і Північної Ірландії (Великобританія); та Zhao Yanlin, Національний центр боротьби з туберкульозом, Китай ЦКЗ, Пекін, Китай.

**Група зовнішнього рецензування**

Martina Casenghi, Фонд дитячих СНІДів Елізабет Глазер, Вашингтон, США; Jeremiah Chakaya Muhwa, Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та легеневими захворюваннями, Найробі, Кенія; Moses Joloba, Угандійська міждержавна довідкова лабораторія (ННРЛ), Кампала, Уганда; Katharina Kranzer, LSHTM, Лондон, Великобританія; Lindiwe Mvusi, НТП, Преторія, Південно-Африканська Республіка;

1 Xpert MTB/RIF і Xpert MTB/RIF (Ultra); Truenat MTB, Truenat MTB Plus і Truenat MTB-RIF Dx

Norbert Ndjeka, НТП, Преторія, Південно-Африканська Республіка; Marieke van der Werf, ECDC, Стокгольм, Швеція; Francis Varaine, «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières), Париж, Франція.

**Команда систематичного огляду**

Flor Lucia Gonzalez Fernandez, Міжнародне товариство боротьби проти СНІДу, Женева, Швейцарія; Frederick Haraka, Інститут охорони здоров’я Іфакара, Багамойо, Об’єднана Республіка Танзанія; David J Horne, Університет Вашингтона, Сіетл, США; Alexander Kay, Медичний коледж Бейлора, Г’юстон, США; Mikashmi Kohli, Університет Макгілла, Монреаль, Канада; Anna M Mandalakas, Медичний коледж Бейлора, Г’юстон, США; Eleanor Ochodo, університет Стелленбоша, Стелленбош, Південно-Африканська Республіка; Klaus Reither, Інститут охорони здоров’я Іфакара, Багамойо, Об’єднана Республіка Танзанія; Karen Steingart, група дослідження інфекційних хвороб Кокрейна, Ліверпульська школа тропічної медицини, Портленд, США; Yemisi Takwoingi, Інститут прикладних досліджень у галузі охорони здоров’я, Бірмінгемський університет, Бірмінгем, Великобританія; Jerry Zifodya, Університет Тулана, Новий Орлеан, США; та Alice Zwerling, Школа епідеміології та охорони здоров’я, Оттавський університет, Канада.

**Консультанти з додатковим технічним досвідом**

Daniela Cirillo, Лікарня Сан-Рафаеле, Мілан, Італія; Luis Cuevas, Ліверпульська школа тропічної медицини, Ліверпуль, Великобританія; Nora Engel, Маастрихтський університет, Нідерланди; Anisa Hajizadeh, Університет МакМастера, Гамільтон, Канада; Nazir Ismail, Центр туберкульозу, Національний інститут інфекційних хвороб, Йоганнесбург, Південно-Африканська Республіка; Tamara Lotfi, медичний факультет Американського університету Бейрута, Бейрут, Ліван; Adam Penn-Nicholson, Фонд інноваційної діагностики (FIND), Женева, Швейцарія; Samuel Schumacher, FIND, Женева, Швейцарія; Rosa Stalteri, Університет МакМастера, Гамільтон, Канада; та Elisabetta Walters, протитуберкульозний центр Дезмонда Туту, кафедра педіатрії та здоров’я дітей, університет Стелленбоша, Кейптаун, Південно-Африканська Республіка.

**Оглядачі**

Karen Heichman, Інноваційні технологічні рішення, Global Health, Фонд Білла та Мелінди Гейтс, Сіетл, США; Tamara Kredo, Південноафриканська рада з медичних досліджень, Кейптаун, Південно-Африканська Республіка; Amy Piatek, Агентство США з міжнародного розвитку (USAID), Вашингтон, США; Morten Ruhwald, FIND, Женева, Швейцарія; Raynal Squires, Лабораторії громадського здоров’я, Регіональне бюро ВООЗ у Східному Середземномор’ї, Каїр, Єгипет; Wayne van Gemert, Ринкові стратегії діагностики туберкульозу, Партнерство «Зупинимо туберкульоз», Женева, Швейцарія; та Mohammed Yassin, Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією.

**Керівний комітет ВООЗ**

Роботу над цим керівництвом курирував Олексій Коробіцин за участю Dennis Falzon, Cecily Miller,Charalampos (Babis) Sismanidis, Irwin Law, Philippe Glaziou, Katherine Floyd, Фуада Мірзаєва та Анни Стукалової (усі вони є учасниками Глобальної програми протидії туберкульозу ВООЗ), Lara Vojnov та Sathvinder Singh (обидва – представники Глобальної програми протидії ВІЛ-інфекції), Sadia Siddiqui (секретаріат EDL), Jean de Dieu Iragena (ВООЗ / АФРО) під загальною координацією Matteo Zignol та Karin Weyer (Глобальна програма протидії туберкульозу ВООЗ) та керівництвом Tereza Kasaeva (директор Глобальної програми протидії туберкульозу ВООЗ).

**Фінансування**

Також висловлюємо подяку за фінансування з боку USAID через консолідований грант USAID – WHO №. US-2016–0961. Погляди фінансового агентства не вплинули на розробку та зміст цього керівництва.

**Петльова ізотермічна ампліфікація**

Відповідний розділ цього документу був підготовлений Christopher Gilpin та Олексієм Коробіциним за участю Wayne van Gemert та Karin Weyer (усі – учасники Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ) на основі консенсусу, узгодженого на засіданні ГРН, скликаному ВООЗ на онлайн вебінарі, що проходив 16 січня 2016 року.

**Керівна група ВООЗ**

Christopher Gilpin, Олексій Коробіцин, Фуад Мірзаєв, Wayne van Gemert та Karin Weyer (усі – учасники Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ).

**Члени ГРН ВООЗ**

Jan Brozek (Університет МакМастера, Гамільтон, Канада; методист кафедри / GRADE), Jeremiah Chakaya Muhwa (Кенійський медичний науково-дослідний інститут, Кенія), Gavin Churchyard (Інститут медичних досліджень Аурум [Aurum Institute], Йоханнесбург, Південно-Африканська Республіка), Daniela Maria Cirillo (Лікарня Сан-Рафаеле [HSR] Науковий інститут Сан-Рафаеле, Італія), Paul Klatser (Королівський тропічний інститут, Нідерланди), Arata Kochi (незалежний консультант, Швейцарія), Satoshi Mitarai (Японська асоціація боротьби з туберкульозом, Японія), Beatrice Mutayoba (Міністерство охорони здоров’я та соціального забезпечення, Об’єднана Республіка Танзанія), Ingrid Oxley Oxland (Міський університет імені Нельсона Мандели, Південно-Африканська Республіка), Thomas M. Shinnick (незалежний консультант, США), Karen Steingart (Ліверпульська школа тропічної медицини, Ліверпуль, Великобританія), Wendy Stevens (Університет Віттертерсранду, Йоганнесбург, Південно-Африканська Республіка), Francis Varaine («Лікарі без кордонів», Париж, Франція), LSHTM, Лондон, Великобританія та Yasuhiro Yasutomi (Національний інститут біомедичних інновацій, здоров’я та харчування, Японія).

**Автори систематичного огляду**

Adithya Cattamanchi (провідний автор, систематичний огляд; багатопрофільна лікарня Сан-Франциско, Каліфорнійський університет, Сан-Франциско [UCSF], Сан-Франциско, США), Katherine Farr (багатопрофільна лікарня Сан-Франциско, UCSF, Сан-Франциско, США), Priya B. Shete (багатопрофільна лікарня Сан-Франциско, UCSF, Сан-Франциско, США), Hojoon Sohn (провідний автор, економічна оцінка; кафедра епідеміології, біостатистики та охорони праці, університет Макгілла, Монреаль, Канада) та Luke Strnad (багатопрофільна лікарня Сан-Франциско, UCSF, Сан-Франциско, США).

**Група зовнішнього рецензування**

Kathleen England (Фонд туберкульозу KNCV, Гаага, Нідерланди), Levan Gagnidze (Міжнародна організація з міграції, Бангкок, Таїланд), Rumina Hassan (Міждержавна референс лабораторія з діагностики ТБ Пакистану, Університет Ага Хана, Карачі, Пакистан), Nazir Ismail (Міждержавна референс лабораторія з діагностики ТБ, Національний інститут інфекційних хвороб, Південно-Африканська Республіка), Richard Lumb (Міждержавна референс лабораторія з діагностики

ТБ в Аделаїді, Австралія), Enos Masini (Національна туберкульозна програма, Кенія), Alaine Nyaruhirira (Менеджментологія у галузі охорони здоров’я, Південно-Африканська Республіка), Somsak Rienthong (Міждержавна референс лабораторія з діагностики ТБ у Бангкоці, Таїланд), Leen Rigouts (Інститут тропічної медицини, Брюссель, Бельгія) та Maria Alice Telles (Менеджментологія у галузі охорони здоров’я, Бразилія).

**Подяка за фінансову підтримку**

Також висловлюємо подяку за фінансування з боку USAID через консолідований грант USAID – ВООЗ №. GHA-G-00–09–00003/US-2014–741.

**Лінійний зонд-аналіз препаратів першої лінії**

Відповідний розділ цього документу був підготовлений Christopher Gilpin та Олексієм Коробіциним за участю Karin Weyer (усі – учасники Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ) на основі консенсусу, узгодженого на засіданні ГРН, скликаному ВООЗ у м. Монтре, Швейцарія, 2 березня 2016 року.

**Керівна група ВООЗ**

Christopher Gilpin, Олексій Коробіцин, Фуад Мірзаєв, Wayne van Gemert і Karin Weyer (усі – учасники Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ).

**Члени ГРН ВООЗ**

Holger Schünemann (методист кафедри; Університет МакМастера, Канада), Gavin Churchyard (Інститут Аурума, Йоганнесбург, Південно-Африканська Республіка), Daniela Maria Cirillo (Лікарня Сан-Рафаеле [HSR] Науковий інститут Сан-Рафаеле, Італія), Chris Coulter (Квінсленд Мікобактеріальна референс лабораторія, Австралія), Greg Fox (Університет Сіднея, Австралія), Moses Joloba (Національна референс лабораторія Національної програми боротьби з туберкульозом та проказою, Уганда), James Posey (ЦКЗ, США), Michael Rich (Партнери в галузі охорони здоров’я, США), Leen Rigouts (Інститут тропічної медицини, Брюссель, Бельгія), Thomas M. Shinnick (незалежний консультант, США), Rebecca Tadokera (Науково-дослідна рада з прав людини, Південно-Африканська Республіка) (не може взяти участь), Marie Alice Telles (незалежна консультантка з питань туберкульозу лабораторії Панамериканської організації охорони здоров’я, Бразилія) та Francis Varaine («Лікарі без кордонів», Париж, Франція).

**Автори систематичного огляду**

Patrick Cudahy (Єльський медичний центр, США), Claudia M. Denkinger (FIND, Швейцарія), Ruvandhi R. Nathavitharana (Медичний центр Бет Ізраїль Діаконесс, США), Madhukar Pai (Університет Макгілла, Монреаль, Канада), Samuel G. Schumacher (FIND, Швейцарія) та Karen Steingart (Ліверпульська школа тропічної медицини, Ліверпуль, Великобританія).

**Оглядачі**

Sevim Ahmedov (USAID, США), Emmanuelle Cambau (Groupe Hospitalier Lariboisière-Fernand Widal, Франція), David Dolinger (FIND, Швейцарія), Miranda Langendam (Університет Амстердама, Нідерланди), Thomas Schön (лікарня округу Кальмар та Університет Лінчепінга, Швеція) та Belay Tessema (FIND, Швейцарія).

**Група зовнішнього рецензування**

Heather Alexander (ЦКЗ, США), Martina Casenghi («Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières), питання доступу до медичних препаратів, Швейцарія), Kathleen England (Фонд туберкульозу KNCV, Гаага, Нідерланди), Rumina Hasan (Міждержавна референс лабораторія з діагностики ТБ Пакистану, Університет Ага Хана, Карачі, Пакистан), Nazir Ismail (Міждержавна референс лабораторія з діагностики ТБ, Національний інститут інфекційних хвороб, Південно-Африканська Республіка), Beatrice Lopez (Міждержавна референс лабораторія з діагностики ТБ у Буенос-Айресі, Аргентина), Richard Lumb (Міждержавна референс лабораторія з діагностики ТБ в Аделаїді, Австралія), Satoshi Mitarai (Японська асоціація боротьби з туберкульозом, Японія), Alaine Umubyeyi Nyaruhirira (Менеджментологія у галузі охорони здоров’я, Південно-Африканська Республіка), Rohit Sarin (Інститут туберкульозу та респіраторних захворювань LRS, Індія) та Алена Шрахіна (Національна туберкульозна програма, Білорусь).

**Подяка за фінансову підтримку**

Також виказуємо подяку за фінансування Фонду Білла та Мелінди Гейтс та Агентству США з міжнародного розвитку через Консолідований грант USAID-WHO № GHA-G-00-09-00003/US2014-741.

**Лінійний зонд-аналіз препаратів другої лінії**

Відповідний розділ цього документу був підготовлений Christopher Gilpin та Олексієм Коробіциним за участю Karin Weyer (усі – учасники Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ) на основі консенсусу, узгодженого на засіданні ГРН, скликаному ВООЗ у м. Монтре, Швейцарія, 2 березня 2016 року.

**Керівна група ВООЗ**

Christopher Gilpin, Олексій Коробіцин, Фуад Мірзаєв, Dennis Falzon, Matteo Zignol та Karin Weyer (усі – учасники Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ).

**Члени ГРН ВООЗ**

Holger Schünemann (методист кафедри; Університет МакМастера, Канада), Gavin Churchyard (Інститут Аурума, Йоганнесбург, Південно-Африканська Республіка), Daniela Maria Cirillo (Лікарня Сан-Рафаеле [HSR] Науковий інститут Сан-Рафаеле, Італія), Chris Coulter (Квінсленд Мікобактеріальна референс лабораторія, Австралія), Greg Fox (Університет Сіднея, Австралія), Moses Joloba (Національна референс лабораторія Національної програми боротьби з туберкульозом та проказою, Уганда), James Posey (ЦКЗ, США), Michael Rich (Партнери в галузі охорони здоров’я, США), Leen Rigouts (Інститут тропічної медицини, Брюссель, Бельгія), Thomas M. Shinnick (незалежний консультант, США), Rebecca Tadokera (Науково-дослідна рада з прав людини, Південно-Африканська Республіка) (не може взяти участь), Marie Alice Telles (незалежна консультантка з питань туберкульозу лабораторії Панамериканської організації охорони здоров’я, Бразилія) та Francis Varaine («Лікарі без кордонів», Париж, Франція).

**Автори систематичного огляду**

Karen Steingart, група інфекційних хвороб Кокрейна, Ліверпульська школа тропічної медицини, Портленд, США; Grant Theron, університет Стелленбоша, кафедра біомедичних наук.

**Оглядачі**

Sevim Ahmedov (USAID, США), Emmanuelle Cambau (Groupe Hospitalier Lariboisière-Fernand Widal, Франція), Miranda Langendam (Університет Амстердама, Нідерланди), Thomas Schön (лікарня округу Кальмар та Університет Лінчепінг, Швеція) та Belay Tessema (FIND, Швейцарія).

**Група зовнішнього рецензування**

Heather Alexander (ЦКЗ, США), Martina Casenghi («Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières), питання доступу до медичних препаратів, Швейцарія), Kathleen England (Фонд туберкульозу KNCV, Гаага, Нідерланди), Rumina Hasan (Міждержавна референс лабораторія з діагностики ТБ Пакистану, Університет Ага Хана, Карачі, Пакистан), Nazir Ismail (Міждержавна референс лабораторія з діагностики ТБ, Національний інститут інфекційних хвороб, Південно-Африканська Республіка), Beatrice Lopez (Міждержавна референс лабораторія з діагностики ТБ у Буенос-Айресі, Аргентина), Richard Lumb (Міждержавна референс лабораторія з діагностики ТБ в Аделаїді, Австралія), Satoshi Mitarai (Японська асоціація боротьби з туберкульозом, Японія), Alaine Umubyeyi Nyaruhirira (Менеджментологія у галузі охорони здоров’я, Південно-Африканська Республіка), Rohit Sarin (Інститут туберкульозу та респіраторних захворювань LRS, Індія) та Алена Шрахіна (Національна туберкульозна програма, Білорусь).

**Подяка за фінансову підтримку**

Також виказуємо подяку за фінансування Фонду Білла та Мелінди Гейтс та Агентству США з міжнародного розвитку через Консолідований грант USAID-WHO № GHA-G-00-09-00003/US2014-741.

**Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM)**

**Група з розробки настанов**

Holger Schünemann, Університет МакМастера, Гамільтон, Канада (голова); Heather Alexander, ЦКЗ, Атланта, США; Gavin Churchyard, Інститут Аурум, Йоганнесбург, Південно-Африканська Республіка; Kathleen England, «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières), Женева, Швейцарія; Rumina Hasan, кафедра патології та мікробіології, Університет Ага Хан, Карачі, Пакистан; Diane Havlir, UCSF, Сан-Франциско, США; Nagalineswaran Kumarasamy, головний лікар, Науково-освітній центр із дослідження СНІДу, надання безкоштовних медичних послуг, Ченнаї, Індія; Gracia Violeta Ross Quiroga, представниця громадянського суспільства з питань туберкульозу, Ла-Пас, Болівія (багатонаціональна держава); Kenly Sikwese, координатор, Консультативна рада Африканської спільноти (AfroCAB), Лусака, Замбія; Wendy Stevens, Національна лабораторія служби охорони здоров’я та Медична школа – Університет Віттертерсранду, Йоганнесбург, Південно-Африканська Республіка; Carrie Tudor, директор проекту з туберкульозу, Міжнародна рада медсестер, Дурбан, Південно-Африканська Республіка; та Анна Вассалл, лекторка з економіки охорони здоров’я, LSHTM, Лондон, Великобританія.

**Група зовнішнього рецензування**

Maria Alice da Silva Telles, Менеджментологія у галузі охорони здоров’я, Сан-Паулу, Бразилія; Levan Gagnidze, Міжнародна організація з міграції, Бангкок, Таїланд; Jamilya Ismailova, проект HOPE, Таджикистан; Андрій Мар’яндишев, Північний університет, Архангельськ, Російська Федерація; Alaine Nyaruhirira, Менеджментологія у галузі охорони здоров’я, Преторія, Південно-Африканська Республіка; Rohit Sarin, Інститут туберкульозу та респіраторних захворювань, Нью-Делі, Індія; і Francis Varaine, «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières), Париж, Франція.

**Команда систематичного огляду**

Stephanie Bjerrum, кафедра клінічних досліджень науково-дослідного відділення інфекційних хвороб / відділення інфекційних хвороб Університету Південної Данії / Університетська лікарня Оденсе (спільно з університетською лікарнею Ага Хана), Найробі, Кенія; Maunankh Shah, відділ інфекційних хвороб, Центр досліджень туберкульозу та Центр клінічної глобальної медичної освіти, Університет Джона Хопкінса, Балтімор, США; Karen Steingart, група дослідження інфекційних хвороб Кокрейна, Ліверпульська школа тропічної медицини, Портленд, США; та Alice Zwerling, Школа епідеміології та охорони здоров’я, Університет Оттави, Канада.

**Консультанти з додатковим технічним досвідом**

Nim Arinaminpathy, медичний факультет, Школа громадського здоров’я, Імперський коледж Лондона, Великобританія; Claudia Denkinger, відділ тропічної медицини, Гейдельберзький університет, Гейдельберг, Німеччина; Nora Engel, Маастрихтський університет, Нідерланди; Helena Huerga, Epicenter / «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières), Брюссель, Бельгія; Emmanuel Moreau, FIND, Женева, Швейцарія; Krishna Reddy, Центр досліджень та лікування проблем, пов’язаних із вживання тютюнових виробів, багатопрофільна лікарня штату Массачусетс, Центр оцінювання медичної практики, Кембридж, США; Saskia Ricks, Імперський коледж Лондона, Великобританія; Samuel Schumacher, FIND, Женева, Швейцарія; та Rita Szekely, FIND, Женева, Швейцарія.

**Оглядачі**

Patricia Hall, експерт з туберкульозу та клінічного моніторингу, ЦКЗ, Атланта, США; Кaren Heichman, Інноваційні технологічні рішення, Global Health, Фонд Білла та Мелінди Гейтс, Сіетл, США; та Wayne van Gemert, ринкові стратегії діагностики туберкульозу, партнерство «Зупинимо туберкульоз», Женева, Швейцарія.

**Керівний комітет ВООЗ**

Роботу над цими вказівками курирували Christopher Gilpin та Олексій Коробіцин за участю Annabel Baddeley, Licé González-Angulo та Фуада Мірзаєва (усі – учасники Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ), ВООЗ, Женева, Швейцарія та Meg Doherty, Satvinder Singh та Lara Vojnov (усі – представники департаменту ВІЛ ВООЗ), ВООЗ, Женева, Швейцарія, під загальною координацією Karin Weyer (Глобальна програма боротьби з туберкульозом ВООЗ) та керівництвом Tereza Kasaeva (директора Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ).

Керівництво було розроблено Олексієм Коробіциним за участю Annabel Baddeley, Christopher Gilpin та Lara Vojnov на основі консенсусу, досягнутого на засіданні ГРН 14-16 травня 2019 року.

Технічне редагування забезпечувала Hilary Cadman та її команда з компанії «Cadman Editing Services», Австралія.

**Фінансування**

Також висловлюємо подяку за фінансування з боку USAID через консолідований грант USAID – WHO №. US-2016–0961. Погляди фінансового агентства не вплинули на розробку та зміст цього керівництва.

**Тести на ампліфікацію нуклеїнової кислоти для виявлення ТБ і ЛС-ТБ2**

**Група з розробки настанов**

Holger Schünemann (співголова), Університет МакМастера, Гамільтон, Канада (методолог); Jeremiah Chakaya Muhwa, співголова, Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та захворюваннями легенів, Найробі, Кенія; Denise Arakaki-Sanchez, Міністр охорони здоров’я, Бразиліа, Бразилія; David Branigan, Група «Дієве лікування, Нью-Йорк, Сполучені Штати Америки (США); Daniela Cirillo, Наднаціональна лабораторія туберкульозу Сан -Рафаеле (ННРЛ), Мілан, Італія; Celina Anna Maria Garfn, Національна туберкульозна програма (НТП), Маніла, Філіппіни; Petra de Haas, Фонд протидії туберкульозу KNCV, Гаага, Нідерланди; Patricia Hall, Центри контролю та профілактики захворювань (ЦКЗ), Атланта, США; Rumina Hasan, кафедра патології та мікробіології, Університет Ага Хан, Карачі, Пакистан; Xia Hui, Національна референсна лабораторія з протитуберкульозної терапії та Національний центр контролю та профілактики туберкульозу, ЦКЗ Китаю, Пекін, Китай; Farzana Ismail, Центр туберкульозу, Національний інститут інфекційних захворювань (NICD)/Національна лабораторія охорони здоров’я (NHLS), та Наднаціональна референс лабораторія ВООЗ, Йоганнесбург, Південно -Африканська Республіка; Katharina Kranzer, Лондонська школа гігієни та тропічної медицини (LSHTM), Хараре, Зімбабве; Blessina Kumar, Глобальна коаліція діячів у питанні протитуберкульозної боротьби, Індія; Nagalineswaran Kumarasamy, Центр досліджень та освіти у сфері СНІД ЮР Гайтонде (Група нагляду Центру), Добровільні медичні послуги, Ченнаї, Індія; Lindiwe Mvusi, НТП, Преторія, ПАР; Viet Nhung Nguyen, Національна програма контролю туберкульозу, Міністерство охорони здоров’я, Ханой, В’єтнам; Mark Nicol, Університет Західної Австралії, Перт, Австралія; Leen Rigouts, Інститут тропічної медицини принца Леопольда, Брюссель, Бельгія; Thomas Shinnick, незалежний консультант, Атланта, США; Ходжун Сон, Університет Джона Хопкінса, Балтимор, США; Sabira Tahseen, Національна туберкульозна програма, Міністерство національних правил охорони здоров’я та координації, Уряд Пакистану, Ісламабад, Пакистан; Ezio Tavora dos Santos Filho, член Робочої групи громадянського суспільства, Ріо-де-Жанейро, Бразилія; Carrie Tudor, директор проекту з протитуберкульозної медицини, Міжнародна рада медсестер, Дурбан, ПАР; Діана Вахрушева, Національний медичний науково -дослідний центр фтизіопульмонології та інфекційних хвороб, Єкатеринбург, Російська Федерація; Elisabetta Walters, протитуберкульозний центр Десмонда Туту, кафедра педіатрії та здоров’я дітей, Університет Стелленбоша, Кейптаун, ПАР.

**Група зовнішнього рецензування**

Lucilaine Ferrazoli, Інститут Адольфо Лутц, Сан-Паулу, Бразилія; Alaine Umubyeyi Nyaruhirira, Науки менеджменту охорони здоров’я, ПАР; Elisa Tagliani, Наднаціональна лабораторія туберкульозу Сан-Рафаеле, Мілан, Італія; Francis Varaine, «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières), Париж, Франція; Данило Зіменков, Інститут молекулярної біології ім. Енгельгардта, Москва, Російська Федерація.

**Команда систематичного огляду**

Mikashmi Kohli, Університет Макгілла, Монреаль, Канада; Samuel Schumacher, Фонд інноваційної нової діагностики (FIND), Женева, Швейцарія; Karen Steingart, Кокрейнівська група інфекційних

2 Автоматизовані ТАНК помірної складності; автоматизовані ТАНК низької складності та ТАНК на основі гібридизації високої складності

хвороб, Ліверпульська школа тропічної медицини, Портленд, США; Grant Theron, Університет Стелленбоша, Стелленбош, ПАР; Annelies Van Rie, Антверпенський університет, Антверпен, Бельгія; Michael Whitfeld, Антверпенський університет, Антверпен, Бельгія; Alice Zwerling, Школа епідеміології та громадського здоров’я, Університет Оттави, Канада; Sazia Naz, Школа епідеміології та громадського здоров’я, Університет Оттави, Канада; Brianna Empringham, Школа епідеміології та громадського здоров’я, Університет Оттави, Канада; Nora Engel, Департамент охорони здоров’я, етики та суспільства, Інститут догляду та громадського здоров’я (CAPHRI), Маастрихтський університет, Маастрихт, Нідерланди; Ricky Janssen, Департамент охорони здоров’я, етики та суспільства, CAPHRI, Маастрихтський університет, Маастрихт, Нідерланди; Muthoni Mwaura, Департамент охорони здоров’я, етики та суспільства, CAPHRI, Маастрихтський університет, Маастрихт, Нідерланди.

**Оглядачі**

Elie Akl, Американський університет у Бейруті, Бейрут, Ліван; Draurio Cravo Neto Barreira, Unitaid, Женева, Швейцарія; Fatim Cham-Jallow, Глобальний фонд боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією, Женева, Швейцарія; Margaretha de Vos, FIND, Женева, Швейцарія; Brian Kaiser, Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами, Партнерство «Стоп туберкульоз», Женева, Швейцарія; Gloriah Kerubo Moses, член Правління програми репродуктивного здоров’я молоді та підлітків (AYARHEP), Найробі, Кенія; Amy Piatek, Агентство США з міжнародного розвитку (USAID), Вашингтон, США; Morten Ruhwald, FIND, Женева, Швейцарія; Srinath Satyanarayana, Міжнародний союз проти туберкульозу та хвороб легенів, Нью -Делі, Індія; Wayne Van Gemert, Стратегії ринку діагностики туберкульозу, Партнерство «Стоп туберкульоз», Женева, Швейцарія.

**Керівний комітет ВООЗ**

Роботу над цими вказівками курирували Nazir Ismail та Олексій Коробіцин за участю Dennis Falzon, Cecily Miller, Фуада Мірзаєва, Lice Gonzalez-Angulo, Anna Dean, Annabel Baddeley, Carl-Michael Nathanson (усі – учасники Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ), Lara Vojnov (учасниця Глобальної програми з ВІЛ ВООЗ), Mersedes Gonzalez («Інновації, доступ та використання» ВООЗ ) та Soudeh Ehsani (Регіональне бюро ВООЗ у Європі).

**Фінансування**

Також висловлюємо подяку за фінансування Російській Федерації через консолідований грант Російська Федерація – ВООЗ №. REM-RUS-030. Погляди фінансового агентства не вплинули на розробку та зміст цього керівництва.

Технічне редагування здійснюється Cadman, а дизайн – Inis Communication.

Скорочення та абревіатури

Ag антиген

AlereLAM Тест для діагностики туберкульозу Alere Determine™ TB LAM Ag

BD компанія «Becton Dickinson»

CAPHRI Дослідницький інститут охорони здоров’я

КУО колонієутворюючі одиниці

ДІ довірчий інтервал

COI конфлікт інтересів

СРС складений референс стандарт

СМР спинномозкова рідина

DIAMA Діагностика мультирезистентного туберкульозу в Африці

ДНК дезоксирибонуклеїнова кислота

DOI декларація інтересів

ЛС-ТБ лікарсько-стійкий туберкульоз

ТМЧ тест медикаментозної чутливості

ГЗР Група зовнішнього рецензування

FIND Фонд інноваційної нової діагностики

FL-LPA лінійний зонд-аналіз препаратів першого ряду

FujiLAM Fujifilm SILVAMP TB LAM

ГРН Група з розробки настанов

GRADE Градації з оцінки, розробки та ранжування рекомендацій

ВІЛ вірус імунодефіциту людини

LAM ліпоарабіноманнан

LAMP петльова ізотермічна ампліфікація

LF-LAM ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM)

МВ межа виявлення

LPA лінійний зонд-аналіз

МЛС мультирезистентний

МЛС-ТБ мультирезистентний туберкульоз

МЛС/Риф-ТБ мультирезистентний туберкульоз або рифампіцин-резистентний туберкульоз

МРС мікробіологічний референс стандарт

МТБ мікобактерія туберкульозу

MTБК Мікобактерії туберкульозного комплексу

ТАНК тест на ампліфікацію нуклеїнової кислоти

ТНК тест на нуклеїнову кислоту

НТП національна туберкульозна програма

ПЛР полімеразна ланцюгова реакція

PICO кількість населення, заходи, порівняння, результат

ЛЖВ люди, які живуть з ВІЛ

ПЗА піразинамід

QUADAS якісна оцінка точності діагностичних досліджень

QES синтез доказових даних

РИФ рифампіцин

РНК рибонуклеїнова кислота

RRDR ділянка, що визначає резистентність до рифампіцину

Риф-ТБ рифампіцин-резистентний туберкульоз

SL-LPA лінійний зонд-аналіз препаратів другого ряду

ННРЛ Наднаціональна референс лабораторія з діагностики туберкульозу

STARD Стандарти звітності про дослідження діагностичної точності

ТБ туберкульоз

США Сполучені Штати Америки

USAID Агентство США з міжнародного розвитку

УФ ультрафіолетове світло

ВООЗ Всесвітня організація охорони здоров’я

ШЛС широка лікарська стійкість

ШЛС-ТБ туберкульоз із широкою лікарською стійкістю

Визначення

**Пізня стадія ВІЛ-інфекції:**для дорослих, підлітків і дітей віком від 5 років «пізня стадія ВІЛ-інфекції» визначається при числі клітин CD4 менше 200 клітин/мм3 або клінічній стадії 3 або 4 за класифікацією ВООЗ на момент звернення за медичною допомогою. Усі діти віком до 5 років, хворі на ВІЛ, повинні розглядатися як такі, що мають пізню стадію ВІЛ-інфекції на момент звернення за медичною допомогою.

**Вікові групи:** з метою імплементації рекомендацій у цих настановах використовуються наступні визначення «дорослих» та «дітей» (країни можуть мати інші визначення відповідно до своїх національних норм)3:

* дорослий – особа віком від 15 років;
* дитина – особа віком до 15 років.

**Градації з оцінки, розробки та ранжування рекомендацій (GRADE):** система оцінювання якості даних та обґрунтованості рекомендацій; є явним, всеосяжним, прозорим та прагматичним підходом і все частіше приймається організаціями по всьому світу.

**Стаціонар:** медичний заклад, куди приймають пацієнтів та надають ліжко під час діагностики, лікування та догляду, принаймні на одну ночівлю.

**Амбулаторна установа охорони здоров’я:** медичний заклад, де пацієнти проходять діагностику, отримують лікування та догляд, але не приймаються на ночівлю (наприклад, амбулаторія чи диспансер).

3 У Розділі 2.2. Для ліпоарабіноманнанового тесту бокового зсуву застосовувалося наступне визначення для дорослих, підлітків та дітей: дорослий – це особа віком від 19 років; підліток – це особа віком 10–19 років включно; а дитина – це особа віком до 10 років.

Короткий огляд змісту

Політична декларація на першому засіданні на високому рівні з питань боротьби з туберкульозом (ТБ) ООН, що відбулося 26 вересня 2018 року, включала зобов’язання держав-членів щодо чотирьох нових глобальних цілей.4 Однією з таких цілей є діагностика та лікування 40 мільйонів людей, хворих на ТБ, протягом 5-річного періоду 2018–2022 років. Орієнтовне розподілення цілі становить близько 7 мільйонів людей у 2018 році та близько 8 мільйонів – у наступні роки. Традиційний метод діагностики туберкульозу за допомогою світлового мікроскопа, розроблений більше 100 років тому, в останні роки було витіснено завдяки застосуванню кількох нових методів та інструментів. Ці методи засновані або на виявленні мікобактеріальних антигенів або ДНК.

Нові інструменти для виявлення Mycobacterium tuberculosis та резистентності до протитуберкульозних лікарських засобів потребують обґрунтованих рекомендацій. Всесвітня організація охорони здоров’я (ВООЗ) опублікувала ряд керівництв, розроблених групами з розробки настанов ВООЗ (ГРН), які використовували підхід градації з оцінки, розробки та ранжування рекомендацій (GRADE) для узагальнення доказів та формулювання рекомендацій щодо впровадження, а також примітки. Однак зростаюча кількість опублікованих керівництв ускладнює орієнтування та оновлення останніх рекомендацій для цільової аудиторії, яка включає медичний персонал, національні туберкульозні програми та директивні органи. ВООЗ визнала нагальну необхідність об’єднання рекомендацій в один документ. Цей документ представляє рекомендації з п’яти керівництв, опублікованих ВООЗ у період з 2016 по 2020 рік, як показано у наведеній нижче виносці. Ранні настанови щодо діагностики, які не були розроблені відповідно до підходу GRADE, не були включені до цього консолідованого документа.

Нарешті, рекомендації щодо трьох нових класів технологій, оцінених у 2020–21 роках, включено до поточного документа та вони представляють собою оновлення 2021 року. Ці три класи представлені наступним:

* автоматизовані ТАНК помірної складності для виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду;
* автоматизовані ТАНК низької складності для виявлення резистентності до ізоніазидів та протитуберкульозних препаратів другого ряду; і
* ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації для виявлення резистентності до піразинаміду.

4 Доповідь у рамках Глобальної програми боротьби з туберкульозом у 2019 році (WHO/CDS/TB/2019.15). Geneva: World Health Organization; 2019 (https://www.who.int/ tb/publications/global\_report/en/, дата перегляду: 26 травня 2020 р.).

**Керівництва з діагностики ВООЗ, включені до цього консолідованого керівництва**

* Тести Xpert MTB/RIF і Xpert MTB/RIF (Ultra). Вперше видано у 2020 році як частина Консолідованих настанов ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 3: встановлення діагнозу – швидка діагностика для виявлення туберкульозу.
* Тести Truenat MTB, Truenat MTB Plus і Truenat MTB-RIF Dx. Вперше видано у 2020 році як частина Консолідованих настанов ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 3: встановлення діагнозу – швидка діагностика для виявлення туберкульозу
* Автоматизовані ТАНК помірної складності для виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду. Вперше видано у 2021 році як частина цього документа.
* Використання петльової ізотермічної ампліфікації (TB-LAMP) для діагностики легеневого туберкульозу: керівні вказівки (WHO/HTM/TB/2016.11). Geneva: World Health Organization; 2016.
* Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM) (LF-LAM) для діагностики активної форми туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ. Оновлення політики 2019 (WHO/CDS/TB/2019.16). Geneva: World Health Organization; 2019.
* Автоматизовані ТАНК низької складності для виявлення резистентності до ізоніазидів та протитуберкульозних препаратів другого ряду. Вперше видано у 2021 році як частина цього документа.
* Використання молекулярних лінійних зонд-аналізів для виявлення резистентності до ізоніазиду та рифампіцину (WHO/HTM/TB/2016.12). Geneva: World Health Organization; 2016.
* Використання молекулярних лінійних зонд-аналізів для виявлення резистентності до протитуберкульозних препаратів другого ряду: керівні вказівки (WHO/HTM/TB/2016.07). Geneva: World Health Organization; 2016.
* ТАНК високої складності на основі гібридизації для виявлення резистентності до піразинаміду. Вперше видано у 2021 році як частина цього документа.

1. Вступ

**1.1. Загальна інформація**

Політична декларація на першому засіданні на високому рівні з питань боротьби з туберкульозом (ТБ) Організації Об’єднаних Націй (ООН), що відбулося 26 вересня 2018 року, включала зобов’язання держав-членів щодо чотирьох нових глобальних цілей *(1)*. Однією з таких цілей є діагностування та лікування 40 мільйонів людей, хворих на ТБ, протягом 5-річного періоду (2018–2022 роки). Орієнтовне розподілення цілі становить близько 7 мільйонів людей у 2018 році та близько 8 мільйонів – у наступні роки.

У 2019 році приблизно 10 мільйонів людей захворіли на туберкульоз; з цих 10 мільйонів 3 мільйонам не було встановлено діагноз і не було повідомлено про їхній випадок захворювання *(1)*. Цей розрив пропорційно збільшується, коли йдеться про лікарсько-стійкий туберкульоз (ЛС-ТБ). З приблизно 465 000 пацієнтів з ТБ із множинною лікарською стійкістю, або рифампіцин-резистентним туберкульозом (МЛС/Риф-ТБ), лише 206030 (44 %) було встановлено діагноз та про їхній випадок було повідомлено. Вперше Всесвітня організація охорони здоров’я (ВООЗ) надала глобальні оцінки захворюваності на туберкульоз, резистентний до ізоніазидів: у 2019 році було 1,4 мільйона випадків інфікування туберкульозом, резистентним до ізоніазидів, з яких 1,1 мільйона були чутливі до рифампіцину *(1)*. Більшості з цих людей не було діагностовано ЛС-ТБ і вони не отримали належного лікування.

Стратегія ВООЗ щодо ліквідації ТБ вимагає ранньої діагностики ТБ та проведення універсального тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ), цим самим у період після 2015 року ключову роль у швидкому та точному виявленні туберкульозу та резистентності до лікарських засобів починають відігравати лабораторії *(2)*. Із 7,0 мільйонів нових випадків та рецидивів, які було поставлено на диспансерний облік у 2018 році, 5,9 мільйонів (85%) осіб мали легеневий ТБ. З них 55% випадків були підтверджені бактеріологічно, і ця цифра свідчить про незначне зниження – з 56% у 2017 році та 58% у 2013 році.5 Решту пацієнтів діагностували клінічно, тобто на основі симптомів, патологій на рентгенографії органів грудної клітки або сугестивної гістології.

Діяльність щодо посилення діагностики ТБ повинна розглядатися в контексті останніх глобальних ініціатив з «виявлення пропущених випадків» та нової глобальної цілі, встановленої на засіданні на високому рівні з питань боротьби з туберкульозом ООН у вересні 2018 року. У цьому контексті слід контролювати частку випадків, поставлених на диспансерний облік, які є бактеріологічно підтвердженими. Виявлення ТБ за допомогою мікробіологічних методів є першочерговим, оскільки воно дозволяє правильно поставити діагноз та розпочати застосовувати найефективнішу схему лікування якомога раніше. Більшість клінічних особливостей ТБ мають низьку специфічність, що може призвести до помилкових діагнозів захворювання на ТБ, а отже, до лікування ТБ, яке не потрібне. Метою повинно бути збільшення відсотка випадків ТБ, підтверджених бактеріологічно, на основі поширення використання рекомендованої діагностики, яка є більш чутливою, ніж мікроскопія мазка.

Впродовж останніх 10 років ВООЗ схвалила низку нових методів діагностики. Ампліфікація та виявлення нуклеїнових кислот комплексу *M. tuberculosis* (MTБК) – це підтверджено високочутлива та специфічна технологія.

5 Бактеріологічно підтверджений випадок ТБ – це той, у якого біологічний зразок є позитивним згідно з результатами мікроскопії мазка, бакпосіву або експрес-тесту, рекомендованого ВООЗ.

**Тест на нуклеїнову кислоту (ТНК)** – це метод, який використовується для виявлення певної послідовності нуклеїнових кислот. Загалом, ТНК використовується для виявлення та ідентифікації певного виду чи підвиду організму (наприклад, вірусу чи бактерії, що діє як патоген у крові, тканинах або сечі). ТНК відрізняються від інших тестів тим, що вони виявляють генетичні матеріали (РНК або ДНК), а не антигени чи антитіла. Виявлення генетичних матеріалів дозволяє встановити діагноз на ранній стадії захворювання, оскільки для виявлення антигенів або антитіл (або обох) часто потрібен час, щоб антигени або антитіла почали з’являтися у крові *(3)*. Оскільки генетичний матеріал зазвичай наявний на низькому рівні, багато ТНК передбачають крок, який ампліфікує генетичний матеріал (тобто робить багато його копій). Такі ТНК називаються **тестами ампліфікації нуклеїнових кислот (ТАНК)**. Під час ампліфікації генетичного матеріалу використовується метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із стандартним підходом, що вимагає термічного циклу. Однак деякі не є циклічними і функціонують ізотермічно, наприклад, метод петльової ізотермічної ампліфікації (LAMP). Технології ампліфікації можуть виявляти амплікони в режимі реального часу за допомогою детекторів флуоресценції, в той час як інші вимагають візуального зчитування. ТАНК мають додаткову перевагу завдяки здатності до виявлення специфічних мутацій, пов’язаних з резистентністю до обраних протитуберкульозних лікарських засобів.

Технологія бокового зсуву, що виявляє специфічний антиген MTБК у форматі експрес-аналізу, також була схвалена для застосування у певних групах хворих на ТБ. Загалом рекомендовано чотири класи технологій та 4 окремі продукти:

**Таблиця 1.1. Класи технологій та супутніх продуктів, включених до поточних настанов**

|  |  |
| --- | --- |
| **Клас технологій** | **Продукти, включені до оцінки** |
|  | Тести Xpert® MTB/RIF і Xpert® MTB/RIF Ultra (Cepheid)\* |
|  | Truenat™ (Molbio) \*; |
| Автоматизовані ТАНК помірної складності для виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду | Аналізи Abbott RealTime MTB і Abbott RealTime MTB RIF/INH (Abbott)  BD MAX™ МЛС-ТБ (Becton Dickinson)  cobas® MTB і cobas MTB-RIF/INH (Roche)  FluoroType® MTBDR і FluoroType® MTB (Hain Lifescience/Bruker) |
|  | TБ-LAMP (Eiken) \* |
| Виявлення антигенів у форматі бокового зсуву (на основі біомаркерів) | Тест для діагностики туберкульозу Alere Determine™ TB LAM Ag (Alere) |
| Автоматизовані ТАНК низької складності для виявлення резистентності до ізоніазидів та протитуберкульозних препаратів другого ряду | Xpert® MTB/XDR (Cepheid) |
| Лінійні зонд-аналізи (LPA) | GenoType® MTBDR*plus* v1 і v2; GenoType® MTBDR*sl*, (Hain Lifescience/Bruker),  Genoscholar™ NTM+MDRTB II; Genoscholar™ PZA-TB II (Nipro) |
| \*Ці рекомендації наразі є специфічними для кожного продукту, але їх буде змінено на класові, щоб узгодити з іншими рекомендаціями. | |

Автоматизовані методи ПЛР у реальному часі пропонують універсальне рішення, придатне для периферійного рівня, і найбільш широко використовуються на сьогодні. Ці інструменти виявляють ДНК MTБК і дозволяють виявити мутації в гені, пов’язані з резистентністю до рифампіцину. Наявні інструменти використовують програмне та апаратне забезпечення (комп’ютери) для звітування про результати, і для них потрібні добре оснащені лабораторні мережі та кваліфікований персонал.

LPA – це ряд тестів (на основі тест-смужок), за допомогою яких можна виявити ДНК MTБК та визначити його профіль медикаментозної резистентності. За допомогою структури зв’язування ампліконів (продуктів ампліфікації ДНК) зондами, орієнтованими на конкретні частини геному MTБК, загальні мутації, пов’язані зі резистентністю до протитуберкульозних лікарських засобів або відповідної послідовності ДНК дикого типу *(4)*. Провести LPA технічно складніше, ніж тест Xpert MTB/RIF; однак вони можуть виявляти резистентність до ширшого кола препаратів першого та другого ряду та надавати специфічні дані про мутації для поширених варіантів. Платформи для тестування розроблені для використання в умовах референс лабораторій та є найбільш застосовними для країн з високим тягарем ТБ. Результати можна отримати за 5 годин *(5)*. Існує дві групи аналізів:

* ті, що виявляють MTБК та резистентність до протитуберкульозних лікарських засобів першого ряду (відомих як LPA першого ряду [FL-LPA]), наприклад, GenoType MTBDR*plus* v1 і v2, Genoscholar NTM+MDRTB II, GenoScholar PZA-TB; і
* ті, що виявляють резистентність до протитуберкульозних агентів другого ряду (відомих як LPA другого ряду [SL-LPA]), наприклад, GenoType MTBDR*sl*.

Третя технологія заснована на методології LAMP, де цільова ДНК ампліфікується за фіксованих температурних рамок (на відміну від ПЛР, для якої потрібен термоциклер). Виявлення ампліфікованого продукту проводиться візуально, за допомогою ультрафіолетової (УФ) лампи, безпосередньо у реакційних пробірках. Для застосування методу потрібне лише базове обладнання та метод може бути реалізований на найнижчих рівнях мережі лабораторій. Однак за допомогою наразі рекомендованої технології неможливо виявити мутації в генах, пов’язані з резистентністю.

Пошук тесту для його проведення у клінічних умовах (тобто тесту бокового зсуву, що виявляє або антиген MTБК, або антитіла до MTБК) виявився складним завданням. Тим не менш, можливим оптимальним тестом для використання з такими цілями виявився тест на антиген мікобактеріального ліпоарабіноманнану (LAM) у сечі. Доступні на сьогодні аналізи сечі на LAM мають неоптимальну чутливість та специфічність, тому не підходять в якості діагностичних тестів на ТБ у всіх групах населення. Однак, на відміну від традиційних методів діагностики, аналізи сечі LAM демонструють покращену чутливість до діагностики ТБ серед осіб, коінфікованих ВІЛ.

7–18 грудня 2020 року ВООЗ скликала Групу розробки настанов (ГРН) для обговорення результатів систематичних оглядів трьох класів діагностичних технологій та надання рекомендацій.

Три класи технологій, що оцінюються, включають:

* автоматизовані ТАНК помірної складності для виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду;
* автоматизовані ТАНК низької складності для виявлення резистентності до ізоніазидів та протитуберкульозних препаратів другого ряду; і

• ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації для виявлення резистентності до піразинаміду.

Процес оцінки ВООЗ з діагностики туберкульозу наразі зосереджений на оцінці класів технологій діагностики туберкульозу, а не конкретних продуктів. Для цього оновлення настанов три оцінювані тут класи технологій були визначені за типом технології (наприклад, автоматизовані ТАНК або ТАНК на основі гібридизації), складністю тесту для впровадження (наприклад, низький, помірний або високий, з урахуванням вимог інфраструктури, обладнання та технічних навичок) та цільових умов (туберкульоз та резистентність до препаратів першого або другого ряду, або обох). Рівень складності – це лише один з елементів, які слід враховувати при впровадженні; серед інших слід зазначити діагностичну точність, епідеміологічні та географічні умови, операційні аспекти (наприклад, час від проведення до отримання результатів, пропускну здатність, наявну інфраструктуру та транспортну логістику), економічні аспекти та якісні аспекти прийнятності, справедливості та цінностей, а також переваги для кінцевих споживачів.

**1.2. Сфера застосування документа**

Цей документ надає підґрунтя, обґрунтування та рекомендації щодо нових інструментів діагностики для виявлення МТБК та наявності чи відсутності мутацій у цільових генах, для яких доведено, що вони асоціюються з резистентністю до протитуберкульозних лікарських препаратів.

**1.3. Цільова аудиторія**

Цільова аудиторія даних настанов представлена керівництвом лабораторій, лікарями-практиками та іншим медичним персоналом, керівниками програм з протидії ВІЛ і ТБ, регуляторними органами, технічними агентствами, донорами та партнерами-виконавцями, які забезпечують використання діагностики ТБ в умовах обмежених ресурсів.

Для осіб, відповідальних за планування програми, складання бюджету, мобілізацію ресурсів та здійснення навчальних заходів для програмного ведення випадків ТБ з резистентністю до протитуберкульозних препаратів, цей документ може також виявитися корисним.

2. Рекомендації

**2.1. Початкові діагностичні тести для діагностики туберкульозу з виявленням медикаментозної резистентності.**

**Тести Xpert MTB/RIF і Xpert MTB/RIF Ultra**

Розробка аналізу Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, Сполучені Штати Америки [США]) стала головним кроком вперед для покращення діагностики ТБ та виявлення резистентності до рифампіцину в усьому світі. Однак чутливість до Xpert MTB/RIF є недостатньо оптимальною, особливо у хворих на ТБ з негативним мазком мокроти та асоційованою ВІЛ-інфекцією. Тест Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid, Sunnyvale, США), далі – Xpert Ultra, був розроблений компанією «Cepheid» як аналіз нового покоління для подолання цих обмежень. Він проводиться на тій самій платформі GeneXpert®, що і Xpert MTB/RIF.

**Рекомендації**

Цей розділ містить п’ять наборів рекомендацій, причому кожен набір є специфічним для конкретного виду тестування (початкового або повторного) та типу туберкульозу (легеневого або позалегеневого).

***Рекомендації щодо застосування Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів у дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ***

|  |
| --- |
| 1. У дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ в якості первинного діагностичного тесту на виявлення ТБ та резистентності до рифампіцину у мокроті слід застосовувати тест Xpert MTB/RIF, а не мікроскопію мазка/бакпосів та фенотипічний ТМЧ.  (*Сильна рекомендація, висока якість доказових даних щодо точності тесту; помірна достовірність доказів щодо важливих для пацієнта результатів6)*  2. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в якості первинного діагностичного тесту для виявлення ТБ та резистентності до рифампіцину у мокротинні, шлунковому аспіраті, аспіраті носоглотки та калі слід застосовувати тест Xpert MTB/RIF, а не мікроскопію мазка/бакпосів та фенотипічний ТМЧ.  *(Сильна рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту у мокротинні; низька якість доказових даних щодо точності тесту у шлунковому аспіраті, аспіраті носоглотки та калі)* |
| 6 Смертність, лікування, невдале попереднє лікування, час до діагностики, лікування та смертність у ЛЖВ. |

|  |
| --- |
| 3. У дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ та без захворювання на ТБ в анамнезі (≤5 років) або з віддаленим анамнезом лікування ТБ (> 5 років з моменту закінчення лікування) в якості первинного діагностичного тесту для виявлення ТБ та резистентності до рифампіцину у мокротинні слід використовувати тест Xpert Ultra, а не мікроскопію мазка/бакпосів та фенотипічний ТМЧ. *(Сильна рекомендація, висока якість доказових даних щодо точності тесту)*  4. У дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ та із захворюванням на ТБ в анамнезі та закінченням лікування протягом останніх 5 років в якості первинного діагностичного тесту на ТБ та для виявлення резистентності до рифампіцину у мокротинні може використовуватися тест Xpert Ultra, а не мікроскопія мазка/бакпосів та фенотипічний ТМЧ. *(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту)*  5. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ слід застосовувати тест Xpert Ultra, а не мікроскопію мазка/бакпосів та фенотипічний ТМЧ, в якості первинного діагностичного тесту на виявлення ТБ та резистентності до рифампіцину у мокротинні або аспіраті носоглотки. *(Сильна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту у мокротинні; дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту в аспіраті носоглотки)* |
|  |

Примітки

**Щодо рекомендації 2:** Мокротиння може бути відхаркуване та індуковане. Наразі існує недостатня кількість досліджень, що оцінюють вплив тесту Xpert MTB/RIF на результати у дітей. Вибір зразка залежатиме від прийнятності (для дітей, батьків, працівників охорони здоров’я та інших зацікавлених сторін) та доцільності збору та підготовки зразків у місцевому контексті. Щодо Xpert MTB/RIF, то якість доказових даних для мокротиння та аспіратів носоглотки вища, ніж для інших типів зразків. Цю рекомендацію можна екстраполювати на дітей, які живуть з ВІЛ. Пряма користь від тестування на резистентність до рифампіцину у мокротинні (дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту) може бути екстрапольована на інші зразки.

**Щодо рекомендації 4:** Обґрунтування умовної рекомендації базується на таких аспектах:

* низька якість доказових даних щодо точності тесту;
* невизначеність щодо інтерпретації результатів Xpert Ultra у пацієнтів із захворюванням в анамнезі та пов’язаним з цим високим рівнем ймовірності хибнопозитивних результатів; і
* невизначеність необхідних ресурсів.

Для пацієнтів, які мають результати Xpert Ultra, рішення щодо початку лікування повинні враховувати клінічну картину та контекст пацієнта (в тому числі попередню історію лікування, ймовірність рецидиву та інші результати тесту).

|  |
| --- |
| ***Рекомендації щодо застосування Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів у дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ*** |
| 6. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту в якості первинного діагностичного тесту на туберкульозний менінгіт слід застосовувати тест Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra у спинномозковій рідині (СМР), а не мікроскопію мазка/бакпосів.  *(Сильна рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF; низька якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert Ultra)*  7. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ тест Xpert MTB/RIF, а не мікроскопія мазка/бакпосів, може застосовуватися в аспіраті лімфатичних вузлів, біопсії лімфатичних вузлів, плевральній рідині, перитонеальній рідині, перикардіальній рідині, синовіальній рідині або зразках сечі в якості первинного діагностичного тесту. *(Умовна рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту у плевральній рідині; низька якість доказових даних для аспірату лімфатичних вузлів, перитонеальної рідини, синовіальної рідини, сечі; дуже низька якість доказових даних для перикардіальної рідини, біопсії лімфатичних вузлів)*  8. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ тест Xpert Ultra, а не мікроскопія мазка/бакпосів, може застосовуватися в аспіраті та біопсії лімфатичних вузлів в якості первинного діагностичного тесту.  *(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)*  9. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ для виявлення резистентності до рифампіцину слід застосовувати тест Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra, а не культуральний та фенотипічний ТМЧ.  *(Сильна рекомендація, висока якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF; низька якість доказових даних для Xpert Ultra)*  10. У ВІЛ-позитивних дорослих та дітей з ознаками та симптомами дисемінованого ТБ тест Xpert MTB/RIF може використовуватися у крові в якості первинного діагностичного тесту на дисемінований ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)* |

**Примітки**

**Щодо рекомендації 6:** Ця рекомендація стосується всіх пацієнтів з ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту. Рекомендація для дітей з ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту ґрунтується на дуже низькій якості доказових даних щодо точності тесту Xpert MTB/RIF. Немає даних про точність застосування Xpert Ultra для виявлення туберкульозного менінгіту у дітей.

**Щодо рекомендації 7:** При призначенні лікування слід керуватися клінічним судженням та ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту. В умовах високої ймовірності наявності хвороби до проведення тесту (> 5%) негативний результат тесту не виключає наявності хвороби. Доступні дані щодо Xpert MTB/RIF для дітей включали аспірат лімфатичних вузлів та біопсію лімфатичних вузлів; враховуючи подібність ефектів, рекомендація для дорослих екстраполюється на дітей.

**Щодо рекомендації 8:** Складений референс стандарт для Xpert Ultra дав аналогічні результати тому, коли аспірат лімфатичних вузлів порівнювався з біопсією лімфатичних вузлів.

**Щодо рекомендації 9:** При призначенні лікування слід керуватися клінічним судженням та ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту. В умовах високої ймовірності наявності хвороби до проведення тесту негативний результат тесту не виключає наявності хвороби.

**Щодо рекомендації 10:** На підставі одного дослідження з невеликою кількістю учасників кров оцінювали лише у людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ) та за певними технологічними характеристиками *(6)*, з використанням картриджів Xpert MTB/RIF третього покоління. Рекомендація стосується лише певної популяції (ВІЛ-позитивні дорослі з ознаками та симптомами дисемінованого ТБ). Члени ГРН не вважали екстраполювання цієї рекомендації на інші популяції пацієнтів прийнятним.

***Рекомендації щодо повторного тестування Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra у дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ7***

|  |
| --- |
| 11. У дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які мають позитивні результати первинного тесту Xpert Ultra, повторне тестування з використанням тесту Xpert Ultra застосовувати не можна.  *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)*  12. У дітей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу в умовах зі ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту нижче 5% та негативним результатом первинного тесту Xpert MTB/RIF повторне тестування Xpert MTB/RIF у зразках мокротиння, аспірату носоглотки чи кала проводити не можна.8  *(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності випробування у мокротинні і дуже низька в інших зразках)*  13. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах зі ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту 5% або більше та негативним результатом Xpert MTB/RIF при первинному тесті може використовуватися повторне тестування з використанням тесту Xpert MTB/RIF (загалом два тести) у мокротинні, шлунковій рідині, аспіраті носоглотки чи калі.  *(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності випробування у мокротинні і дуже низька в інших зразках)*  14. У дітей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу в умовах зі ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту нижче 5% та негативним результатом первинного тесту Xpert Ultra повторне тестування Xpert Ultra у мокротинні або аспірату носоглотки застосовувати не можна. *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)*  15. У дітей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу в умовах зі ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту 5% або більше та негативним результатом первинного тесту Xpert Ultra один повторний тест Xpert Ultra (загалом два тести) може використовуватися у зразках мокротиння та аспіраті носоглотки.  *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)* |
| 7 На підставі питань PICO 3 та 4.  8 В умовах низької поширеності ефект другого тесту був менш вираженим. |

**Примітки**

**Щодо рекомендації 11:** Результати Xpert Ultra потребують подальшого спостереження, включаючи повторну оцінку клінічних симптомів та інформацію про ТБ в анамнезі. У разі підозри на резистентність до рифампіцину повторне тестування може забезпечити додаткову користь для виявлення, а також початкову спробу оцінити резистентність до рифампіцину.

**Щодо рекомендації 13:** ГРН вважає, що реалізація рекомендації залежить від прийнятності (для дітей, батьків чи осіб, що здійснюють догляд, працівників охорони здоров’я та інших зацікавлених сторін) та доцільності проведення повторного тестування у локальному контексті. Переглянуті дані оцінювали повторами одного і того самого тесту на однотипному зразку. Однак у даних, що переглядаються при порівнянні одиничних тестів на різних типах зразків, виявляється, що немає різниці, незалежно від того, який другий зразок отримано. Рекомендацію можна екстраполювати на дітей, які живуть з ВІЛ (для Xpert MTB/RIF). Це передбачає розгляд прямої користі від виявлення резистентності до рифампіцину в зразках мокротиння (дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту), які, на думку ГРН, можна екстраполювати на інші зразки. Рекомендація стосується помірного або високого рівня ймовірності наявності хвороби до проведення тесту (> 5%). Якщо результат першого тесту є позитивним, тест не слід повторювати. В умовах середньої та високої ймовірності наявності хвороби до проведення тесту інкрементальний результат більше, ніж двох тестів, невідомий.

**Щодо рекомендації 15:** Бажані та небажані явища були визнані помірними, але члени ГРН вважали тестування двічі при помірних та високих рівнях імовірності (>5%) в цілому може забезпечити більше користі, ніж шкоди. Рекомендація застосовна для мокротиння та аспірату носоглотки. Не було виявлено даних для калу та шлункових аспіратів.

***Рекомендації щодо Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів на виявлення легеневого ТБ серед загальної популяції дорослих, дорослих з ознаками та симптомами ТБ або рентгенограмою грудної клітки з патологіями легень, або обома9***

|  |
| --- |
| 16. Серед загальної популяції дорослих, які мали ознаки або симптоми ТБ, або на рентгенографії органів грудної клітки яких спостерігаються патології легень, або обидва варіанти, Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra може використовуватися замість посіву, який робиться в якості первинного тесту на легеневий ТБ.  *(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF та помірна якість доказових даних для Xpert Ultra)*  17. Серед загальної популяції дорослих, які або мали позитивний скрин симптомів ТБ, або на рентгенографії органів грудної клітки яких спостерігаються патології легень, або обидва варіанти, в якості первинного тесту на легеневий ТБ може бути використаний один, а не два тести Xpert Ultra.  *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)* |
| 9 На основі питання PICO 5. |

**Примітки**

**Щодо рекомендації 16:** Ця рекомендація була підтверджена даними нещодавніх національних досліджень стосовно поширеності захворюваності на ТБ у чотирьох країнах з високим тягарем ТБ. Опосередкованість даних була класифікована як серйозна, адже методи, застосовані у дослідженнях, мета яких – визначити рівень поширеності ТБ, відрізняються від звичайних програмних умов (наприклад, скрин симптомів, обмежений кашлем, що триває більше 14 днів, і вимога проведення досліджень, результат яких вимагає і скрин симптомів, і рентгенографії органів грудної клітки). Крім того, невідповідність даних також була класифікована як серйозна внаслідок мінливості даних різних країн. Як результат, визначеність в оцінках явища була знижена до низької для чутливості і помірної для специфічності. **Рекомендація стосується лише застосування Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra для ведення клінічних випадків у ситуаціях, коли потрібно негайно прийняти рішення щодо лікування пацієнта, і застосовування додаткових тестів неможливе або викликає затримки.** Це не стосується наукових досліджень з іншими цілями, такими як достовірна оцінка поширеності захворюваності на ТБ у громаді, для яких потрібні альтернативні алгоритми тестування (зокрема, для вирішення питання хибнопозитивних результатів, як це проілюстровано у Таблиці 1.17). Рекомендації щодо алгоритмів скринінгу та діагностики, які слід використовувати в таких дослідженнях, виходять за межі повноважень цієї ГРН. Рекомендації щодо алгоритму діагностики, які слід рекомендувати у національних дослідженнях, що стосуються поширеності ТБ, спеціально розробляються ВООЗ і плануються до випуску в 2020 році.

**Щодо рекомендації 17:** Виникають занепокоєння щодо втрати глобальної та національної спроможності до культурального тестування – нинішнього референс стандарту для виявлення випадків активної форми туберкульозу. Результат Xpert Ultra у цих дослідженнях вважався негативним. Більше хибнопозитивних результатів очікується при виконанні Xpert Ultra при легеневому ТБ. **Рекомендація стосується лише використання Xpert Ultra для ведення клінічних випадків.** У разі позитивного результату тесту Xpert Ultra слід проводити клінічне лікування відповідно до національних вказівок. Коли Xpert Ultra дає негативний результат, пацієнту слід повторно провести клінічне дослідження. У разі позитивного результату культурального дослідження слід проводити клінічне лікування відповідно до національних вказівок. У разі негативно вираженого результату культурального дослідження пацієнту слід повторно провести клінічні аналізи. Рекомендація не поширюється на наукові дослідження, які мають інші цілі, такі як достовірна оцінка поширеності захворюваності на ТБ у громаді, які можуть вимагати альтернативні алгоритми тестування (наприклад, використання більш ніж одного тесту). Рекомендації щодо алгоритмів діагностики, які будуть використовуватися в таких дослідженнях, виходять за межі повноважень цієї ГРН. Рекомендації щодо алгоритму діагностики, які слід рекомендувати у національних дослідженнях, що стосуються поширеності ТБ, спеціально розробляються ВООЗ і плануються до випуску в 2020 році.

**Описи тестів**

Xpert MTB/RIF – це автоматизований ПЛР-тест (молекулярний тест), що працює на платформі GeneXpert (Рис. 2.1.1). Xpert MTB/RIF – це єдиний тест, який може виявити як бактерії MTБК, так і резистентність до рифампіцину протягом 2 годин після початку тестування, з мінімальним технічним часом *(7)*.

**Рис. 2.1.1. Чотиримодульний прилад GeneXpert та тестовий картридж Xpert MTB/RIF**

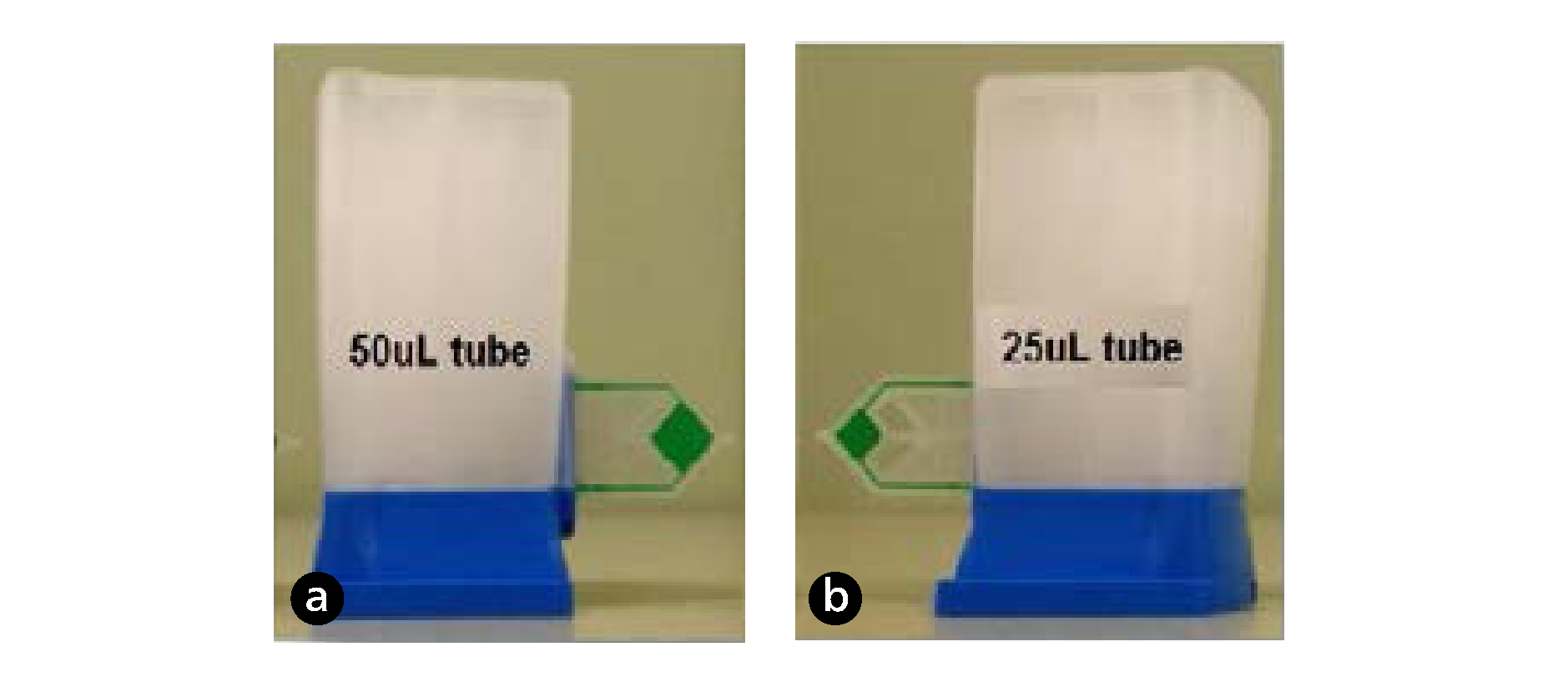


Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Cepheid», © 2021. Усі права захищені.

В обробці зразків Xpert MTB/RIF, на відміну від звичайних тестів на ампліфікацію нуклеїнової кислоти (ТАНК), ампліфікація та виявлення ПЛР інтегровані у єдиний внутрішній тестовий блок, тобто картридж Xpert MTB/RIF. Після завантаження зразка всі етапи аналізу автоматизовані і проходять у картриджі. Крім того, реактив для проведення аналізу зразка, який використовується для зрідження мокротиння, є туберкулоцидним (тобто він має здатність вбивати бактерії ТБ), що значною мірою усуває занепокоєння щодо біобезпеки під час процедури тестування. Ці особливості дозволяють проводити аналіз не у центральній лабораторії або референс лабораторії, а ближче до пацієнтів. Однак Xpert MTB/RIF вимагає безперебійного та стабільного електропостачання, контролю температури та щорічного калібрування модулів приладу *(8).*

Xpert Ultra використовує ту ж платформу GeneXpert, що й Xpert MTB/RIF; і його було розроблено компанією «Cepheid» в якості аналізу нового покоління для подолання обмежень чутливості для діагностики ТБ. Для підвищення чутливості аналізу для виявлення MTБК аналіз Xpert Ultra включає дві різні цілі ампліфікації мультикопій (IS6110 та IS1081) і має більшу камеру реакції ДНК, ніж Xpert MTB/RIF (50 мкл ПЛР в Xpert Ultra проти 25 мкл в Xpert MTB/RIF, Рис. 2.1.2). Xpert Ultra також включає споріднені ампліфікації нуклеїнових кислот, більш швидкий термічний кругообіг та покращені флюїдики та ферменти. Результатом цього є те, що Xpert Ultra має обмеження у виявленні – до 16 колонієутворюючі одиниці (КУО) бактерій на мілілітр (порівняно з 114 КУО/мл для Xpert MTB/RIF). Для підвищення точності виявлення резистентності до рифампіцину тест Xpert Ultra використовує аналіз на основі температури плавлення. Зокрема, чотири зонди ідентифікують мутації резистентності до рифампіцину на ділянці, що визначає резистентність до рифампіцину гена *rpoB*, шляхом виявлення зрушень температури плавлення в стороні від дикого типу *(9).*

**Рис. 2.1.2. (a) Картридж Xpert MTB/RIF Ultra з реакційною пробіркою 50 мкл (зелена) та (б) картридж Xpert MTB/RIF з 25-мкл реакційною пробіркою (зелена)**



Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Cepheid», © 2021. Усі права захищені.

**Обґрунтування та дані**

Глобальна програма боротьби з туберкульозом ВООЗ ініціювала оновлення керівництва та запровадила систематичний огляд на використання Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для діагностики ТБ у людей з ознаками та симптомами ТБ.

Питання щодо кількості населення, заходів, порівняння, результату (PICO) були розроблені, щоб створити основу для пошуку, зберігання та аналізу даних.

**Вставка 2.1.1. Питання та підпитання PICO**

**PICO 1: Чи слід застосовувати Xpert MTB/RIF/Xpert Ultra серед дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ у лікувальних закладах в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину?**

1.1. Яким є вплив Xpert MTB/RIF на важливі для пацієнта результати (виліковність, смертність, час діагностики та час початку лікування)?

1.1 Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF у виявленні легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину порівняно з референс стандартом мікробіологічного дослідження (МРС)?10

1.3 Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у порівнянні з МРС?

10 Посів.

**PICO 2: Чи слід застосовувати Xpert MTB/RIF/Xpert Ultra серед дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ у лікувальних закладах в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину?**

2.1 Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у дітей порівняно з МРС та складеним референс стандартом (СРС)?11

2.2 Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у дітей порівняно з МРС та СРС?

**PICO 3: Чи слід застосовувати Xpert MTB/RIF/Xpert Ultra серед дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ у лікувальних закладах в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину?**

3.1 Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо позалегеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у дорослих порівняно з МРС та СРС?

3.2 Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо позалегеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у дорослих у порівнянні з МРС та СРС?

**PICO 4: Чи слід застосовувати Xpert MTB/RIF/Xpert Ultra серед дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у лікувальних закладах в якості первинного тесту для діагностики позалегеневого ТБ та резистентності до рифампіцину?**

4.1 Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо позалегеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у дітей порівняно з МРС та СРС?

4.2 Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо позалегеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у дітей порівняно з МРС та СРС?

**PICO 5: Чи підвищують чутливість / специфічність повторні тести Xpert (Ultra), які проводяться на наступних зразках, в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину, порівняно з єдиним початковим тестом cеред людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які звертаються за допомогою до медичних закладів?**

5.1 Повторний тест Xpert Ultra для діагностики легеневого ТБ у дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які мають початковий результат тесту Xpert Ultra, порівняно з МРС?

5.2 Більше одного Xpert MTB/RIF у порівнянні з одним Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ у дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?

5.3 Більше одного тесту Xpert Ultra у порівнянні з одним Xpert Ultra для діагностики легеневого ТБ у дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?

11 Позитивний посів або клінічне рішення про початок лікування ТБ.

**PICO 6: Серед дорослих людей, які мають ознаки та симптоми ТБ, або рентгенографію грудної клітки з патологіями легень, що свідчать про легеневий ТБ, або обох, чи слід застосовувати лише Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra для визначення випадку активної форми туберкульозу (10)?**

6.1 Якими є результати Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ серед загальної популяції дорослих, які мають ознаки або симптоми ТБ, або на рентгенографії органів грудної клітки яких спостерігається патологія легень, або обидва варіанти, порівняно з МРС?

6.2 Xpert Ultra для діагностики легеневого ТБ серед загальної популяції дорослих, які мають ознаки або симптоми ТБ, або на рентгенографії органів грудної клітки яких виявлено патологію легень, або обидва варіанти, порівняно з МРС.

6.3 Два тести Xpert Ultra порівняно з одним для діагностики легеневого ТБ серед загальної популяції дорослих, які мають ознаки або симптоми ТБ, або на рентгенографії органів грудної клітки яких виявлено патологію легень, або обидва варіанти, порівняно з МРС.

Для узагальнення поточної літератури щодо точності діагностики Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для діагностики ТБ та резистентності до рифампіцину були проведені систематичні огляди. Це було зроблено в рамках процесу розробки ВООЗ оновлених вказівок щодо використання молекулярних аналізів, призначених в якості первинних тестів для діагностики легеневого та позалегеневого ТБ у дорослих та дітей. Дані про дітей, якщо можливо, повідомлялися окремо від даних про дорослих.

Якість доказових даних оцінювалася послідовно за допомогою питань PICO і з використанням підходу оцінки рекомендацій «Градації з оцінки, розробки та ранжування рекомендацій» (GRADE), який дає загальну оцінку якості (або визначеності) доказів та основу для перетворення даних у рекомендації. Якість доказових даних оцінюється як висока, середня, низька або дуже низька. Ці чотири категорії «передбачають градієнт довіри до оцінок» *(10)*.У підході GRADE, навіть якщо дослідження точності діагностики несуть функцію спостереження, вони починаються як доказові дані.

Щонайменше два автори оглядів незалежно один від одного провели якісну оцінку точності діагностичних досліджень-2 (QUADAS). Будь-які незгоди були вирішені шляхом обговорення або консультацій з третім автором рецензії.

Нарешті, де це застосовано, були проведені метааналізи для оцінки об’єднаної чутливості та специфічності окремо для Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra та окремо для ТБ (легеневої чи позалегеневої форм) та резистентності до рифампіцину.

Синтез даних був структурований за заздалегідь заданим списком питань PICO. Деталі досліджень, включених до поточного аналізу, наведені у **Вебдодатку 1.1** «Тести Xpert MTB/RIF і Xpert Ultra». Огляд результатів та даних щодо оцінки якості доказових даних доступний у **Вебдодатку 2.1** «Профілі GRADE»: Тести Xpert MTB/RIF і Xpert Ultra”.

**PICO 1: Чи слід застосовувати Xpert MTB/RIF / Xpert Ultra серед дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ у лікувальних закладах в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину?**

***1.1. Яким є вплив Xpert MTB/RIF на важливі для пацієнта результати (виліковність, смертність, час діагностики та час початку лікування)?***

Метою огляду було оцінити вплив на важливі для пацієнта результати діагностичних стратегій за допомогою Xpert MTB/RIF порівняно зі стратегіями за допомогою мікроскопії мазка. Були розглянуті наступні результати: **загальна смертність, невдале попереднє лікування, лікування, час до діагностування та час до початку лікування.**

Для встановлення впливу Xpert MTB/RIF на важливі для пацієнта результати щодо лікування ТБ було включено сім досліджень (16 421 учасник): два індивідуальні рандомізовані дослідження (Mupfumi 2014; Theron 2014), чотири кластерні рандомізовані дослідження (Churchyard 2015; Cox 2014; Ngwira LG 2017; Durovni 2014) та метааналіз індивідуальних даних пацієнтів (МА ІДП) (Di Tanna 2019) (детальну інформацію про ці та інші дослідження див. у **Вебдодатку 1.1** “Тести Xpert MTB/RIF і Xpert Ultra”). Усі дослідження проводилися у країнах з високим тягарем ТБ та з високим тягарем ТБ/ВІЛ. Було проведено два дослідження у Південно-Африканській Республіці (Churchyard 2015; Cox 2014), один у Зімбабве (Mupfumi 2014), один у Малаві (Ngwira LG 2017), один у Бразилії (Durovni 2014) та два багатонаціональні дослідження у центрах Південної Африки, Об’єднаної республіки Танзанії, Замбії та Зімбабве (Theron 2014, Di Tanna 2019). Усі дослідження проводилися в амбулаторних умовах та включали учасників віком від 18 років.

**Вебдодаток 4.1:** Вплив діагностичного тесту Xpert MTB/RIF на важливі для пацієнта наслідки лікування ТБ: систематичний огляд.

***1.2. Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у порівнянні з МРС?***

Метою огляду було оцінити діагностичну точність Xpert MTB/RIF щодо легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у дорослих. Були включені рандомізовані дослідження, поперечні дослідження та когортні дослідження з використанням зразків, взятих із дихальних шляхів, які оцінювали Xpert MTB/RIF самостійно або разом з Xpert Ultra у порівнянні з референс стандартами посіву на виявлення ТБ та ТМЧ на основі посіву або MTBDR*plus* на резистентність до рифампіцину. До уваги бралися тільки дослідження, в яких брали участь дорослі (віком > 15 років). Для оцінки виявлення ТБ були включені дослідження, які оцінювали індексні тести у людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ, за винятком досліджень ЛЖВ, де дослідження могли бути включеними незалежно від ознак та симптомів легеневого ТБ (наприклад, дослідження, в ході яких проводилися обстеження на ТБ у ЛЖВ як частина посиленого виявлення випадків або до профілактичної протитуберкульозної терапії).

Для виявлення легеневого ТБ було враховано загалом 94 дослідження. З них 85 досліджень (40 652 учасники) оцінювали Xpert MTB/RIF, а дев’ять досліджень (3881 учасник) оцінювали як Xpert Ultra, так і Xpert MTB/RIF. З 94 досліджень 50 (53%) проводилися у країнах з високим тягарем ТБ, а 54 (57%) – у країнах з високим тягарем ТБ/ВІЛ. Більшість досліджень мали низький ризик стандартної похибки. Крім того, більшість досліджень невисоку актуальність, оскільки учасники цих досліджень оцінювались в установах закладів первинної медико-санітарної допомоги, місцевих лікарнях або в обох установах.

Для виявлення резистентності до рифампіцину 57 досліджень (8287 учасників) оцінювали Xpert MTB/RIF. 27 з 57 досліджень проводилися у країнах з високим тягарем ТБ із множинною лікарською стійкістю (MЛС-TБ). Більшість досліджень вважалися такими, що мали низький ризик стандартної похибки.

**Вебдодаток 4.2:** Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення активної форми туберкульозу у дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ: оновлений систематичний огляд.

***1.3. Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у порівнянні з МРС?***

Для виявлення легеневого ТБ загалом дев’ять досліджень (3881 учасник) оцінювали як Xpert Ultra, так і Xpert MTB/RIF. Для Xpert Ultra також застосовували складений референс стандарт, який включав клінічні компоненти, визначені авторами первинного дослідження. Для виявлення резистентності до рифампіцину оцінювали Xpert MTB/RIF у восьми дослідженнях (1039 учасників). Загальна кількість досліджень Xpert Ultra включає одне дослідження, яке надало дані для двох груп; тому ми класифікували їх як два різних дослідження – Mishra 2019a та Mishra 2019b. Більшість досліджень вважалися такими, що мали високу якість доказових даних.

**Вебдодаток 4.2:** Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення активної форми туберкульозу у дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ: оновлений систематичний огляд.

**PICO 2: Чи слід застосовувати Xpert MTB/RIF/Xpert Ultra серед дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ у лікувальних закладах в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину?**

***2.1. Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у дітей порівняно з МРС та СРС?***

Початковий пошук виявив 835 окремі записи з одним додатковим посиланням, визначеним через інші джерела, що загалом склало 836 записів, з яких 707 було виключено. Спочатку було знайдено решту 129 статей. Після огляду всього тексту в кількісний метааналіз було включено 50 досліджень; з них 40 (80%) припадало на країни з високим тягарем ТБ та 10 – на країни з високим тягарем ТБ/ВІЛ. Для виявлення легеневого ТБ було включено 43 дослідження, які оцінювали діагностичну точність Xpert MTB/RIF у дітей, і три, які оцінювали як Xpert Ultra, так і Xpert MTB/RIF. Сорок два дослідження оцінювали випадки легеневого ТБ з використанням референс стандарту посіву, а одне дослідження оцінювало легеневий ТБ лише за допомогою мікроскопії мазка.

З точки зору методологічної якості, у галузі відбору пацієнтів більшість досліджень (83%), що оцінювали легеневий ТБ, вважали такими, що мають низький ризик стандартної похибки. В області індексного тестування всі дослідження вважалися такими, що мають низький ризик стандартної похибки. В області потокового і часового тестування більшість досліджень (88%) вважалися такими, що мають низький ризик стандартної похибки. Що стосується області референс стандарту стосовно МРС, у 47% досліджень було визнано невизначений ризик стандартної похибки, оскільки для виключення ТБ використовувався лише один посів. Що стосується складеного референс стандарту, то в усіх дослідженнях було визнано незрозумілий ризик стандартної похибки через недосконалу точність складеного референс стандарту та різні визначення цього стандарту, що використовуються авторами первинного дослідження. Що стосується застосовності, то в області вибору пацієнтів 50% досліджень було оцінено як такі, що мають високий або нечіткий ризик стандартної похибки, оскільки учасників оцінювали виключно

як пацієнтів стаціонарних закладів у центрах третинної допомоги, або клінічні умови були неясними. Щодо застосовності індексного тесту, більшість досліджень (72%) були оцінені як такі, що мають невелике значення через стандартизоване застосування індексних тестів. В одинадцяти дослідженнях, в яких оцінювався кал як зразок для Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra, було визнано, що існує незрозумілий ризик стандартної похибки через відсутність стандартизованого протоколу підготовки калу. Застосування референс стандарту було розглянуто як таке, що має незначне відношення до більшості досліджень (93%).

Для отримання даних щодо виявлення резистентності до рифампіцину було включено шість досліджень. Усі шість досліджень (223 учасники) оцінювали лише Xpert MTB/RIF та проводились у країнах з високим тягарем ТБ та у країнах з високим тягарем ТБ із множинною лікарською стійкістю (MЛС-TБ). Серед досліджень 50% мали низький ризик стандартної похибки щодо вибору пацієнта, тоді як усі дослідження мали низький ризик стандартної похибки щодо референс стандарту. Ризик стандартної похибки вважався низьким для референс стандарту, якщо використовувався автоматизований процес або було зрозуміло, що результати референс стандарту інтерпретуються без знання результатів індексних тестів. У всіх шести дослідженнях виникали проблеми щодо підбору пацієнтів через зарахування виключно до стаціонарних або третинних центрів.

Для метааналізу в цілому 23 дослідження (6612 учасників) оцінювали зразки мокротиння; 14 досліджень (3468 учасників) оцінювали зразки, взяті зі шлунку; у чотирьох дослідженнях (1125 учасників) оцінювалися назофарингеальні зразки; та 11 досліджень (1592 учасники) оцінювали зразки калу – в усіх цих дослідженнях оцінювалися лише результати Xpert MTB/RIF. Три дослідження (753 учасники) оцінювали як Xpert MTB/RIF, так і Xpert Ultra у зразках замороженого мокротиння. В одному дослідженні (195 учасників) було оцінено як Xpert MTB/RIF, так і Xpert Ultra у назофарингеальних зразках.

***2.2. Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у дітей порівняно з МРС та СРС?***

У жодному дослідженні не оцінювалося лише Xpert Ultra. Три дослідження (753 учасники) оцінювали як Xpert MTB/RIF, так і Xpert Ultra у зразках замороженого мокротиння. В одному дослідженні (195 учасників) було оцінено як Xpert MTB/RIF, так і Xpert Ultra у назофарингеальних зразках.

**Вебдодаток 4.4:** Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення активної форми туберкульозу у дітей: оновлений систематичний огляд.

**PICO 3: Чи слід застосовувати Xpert MTB/RIF/Xpert Ultra серед дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ у лікувальних закладах в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину?**

***3.1. Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо позалегеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у дорослих порівняно з МРС та СРС?***

Існують труднощі з отриманням позалегеневих зразків як у дітей, так і у дорослих, а також технічні обмеження звичайних бактеріологічних методів для полегшення діагностики. Таким чином, різні нелегеневі зразки та складені референс стандарти часто використовуються при оцінці працездатності нових діагностичних технологій при позалегеневому ТБ.

Для виявлення позалегеневого ТБ було включено 65 досліджень. Всього 63 дослідження (13 144 учасники) оцінювали Xpert MTB/RIF, у тому числі п’ять, які оцінювали як Xpert MTB/RIF, так і Xpert Ultra. Включені дослідження оцінювали Xpert MTB/RIF на зразках спинномозкової рідини (СМР), що включають аспірат лімфатичних вузлів, біопсію лімфатичних вузлів, плевральну рідину, сечу, синовіальну рідину, перитонеальну рідину, перикардіальну рідину та кров.

Із загального обсягу, що дорівнює 65 дослідженням, 39 (60%) проводилися у країнах з високим тягарем ТБ, а 41 (63%) – у країнах з високим тягарем ТБ/ВІЛ. Стосовно добору пацієнтів, індексного тестування, потокового тестування та часового тестування оцінювали ризик стандартної похибки як низький; і високий або незрозумілий стосовно референс стандарту, оскільки в ході багатьох досліджень стерильні зразки перед щепленням культуральної інокуляції знезаражуються. Що стосується застосовності, то для більшості досліджень в області вибору пацієнтів було виражено високе або нечітке занепокоєння, оскільки учасників оцінювали виключно як пацієнтів стаціонарних закладів у центрах третинної допомоги, або клінічні умови були неясними.

**Додаток 4.3:** Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення активної форми туберкульозу у дорослих людей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ: оновлений систематичний огляд.

***3.2. Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення позалегеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у дорослих у порівнянні з МРС?***

Шість досліджень (507 учасників) оцінювали Xpert Ultra для виявлення позалегеневого ТБ. Включені дослідження оцінювали тест на зразках СМР, що включає біопсію лімфатичних вузлів, плевральну рідину, сечу та синовіальну рідину. Висловлювались серйозні занепокоєння щодо того, що дані є непрямими; ці проблеми стосувалися застосовності (тобто докази були зібрані у третинних реферальних медичних центрах) та неточності доказів, пов’язаних здебільшого з низькою кількістю учасників, які брали участь у дослідженнях. Достовірність даних, як правило, оцінювалася як низька і дуже низька.

**Вебдодаток 4.3:** Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення активної форми туберкульозу у дорослих людей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ: оновлений систематичний огляд.

**PICO 4: Чи слід застосовувати Xpert MTB/RIF/Xpert Ultra серед дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у лікувальних закладах в якості первинного тесту для діагностики позалегеневого ТБ та резистентності до рифампіцину?**

1. ***Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо позалегеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у дітей порівняно з МРС та СРС?***
2. ***Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо позалегеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у дітей порівняно з МРС та СРС?***

Для оцінки виявлення позалегеневого ТБ були включені дослідження, які оцінювали діагностичну точність Xpert MTB/RIF у дітей з ознаками або симптомами ТБ лімфатичних вузлів чи туберкульозного менінгіту.

Для діагностики ТБ лімфатичних вузлів шість досліджень (210 учасників) оцінювали Xpert MTB/RIF на показник МРС мазка або посіву на зразках лімфи з лімфатичного вузла. Два

дослідження (105 учасників) оцінювали Xpert MTB/RIF на основі складеного референс стандарту на ТБ лімфатичних вузлів. Що стосується туберкульозного менінгіту, шість досліджень (241 учасник) оцінювали Xpert MTB/RIF у посіві СМР. Крім того, два дослідження (155 учасників) оцінювали Xpert MTB/RIF на основі складеного референс стандарту, який включав клінічний діагноз туберкульозного менінгіту. Достовірність даних було визнано дуже низькою щодо чутливості та низькою щодо специфічності виявлення як туберкульозного менінгіту, так і ТБ лімфатичних вузлів.

Жодних досліджень, які б оцінювали точність Xpert Ultra для виявлення туберкульозного менінгіту або ТБ лімфатичних вузлів, не виявлено.

**Вебдодаток 4.4:** Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення активної форми туберкульозу у дітей: оновлений систематичний огляд.

**PICO 5: Чи підвищують чутливість / специфічність повторні тести Xpert (Ultra), які проводяться на наступних зразках, в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину, порівняно з єдиним початковим тестом cеред людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які звертаються за допомогою до медичних закладів?**

***5.1. Повторний тест Xpert Ultra для діагностики легеневого ТБ у дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які мають початковий результат тесту Xpert Ultra, порівняно з МРС?***

Для дорослих із початковими результатами Xpert Ultra було виявлено три дослідження: Mishra 2019a (4 учасники), Piersimoni 2019 (4 учасники) та Dorman 2018 (42 учасники) (детальну інформацію про включені дослідження див. у **Вебдодатку 1.1** “Xpert MTB/RIF і Xpert Ultra”). Piersimoni 2019 повторно перевірив той самий початковий зразок, тоді як Dorman 2018 повторно зібраний зразок мокротиння. Mishra 2019a повторно перевіряв лише тих учасників, які мали невідповідні результати (тобто за допомогою тесту Ultra виявлено позитивні/негативні результати слідів у посіві), і повторно перевірив нові зразки після первинного тестування середньої величини, що дорівнює 444 дням (діапазон 245–526 днів). Через обмежені дані метааналіз не проводився. Дані були зменшені на один рівень невідповідності та два рівні точності. Висловлювались серйозні занепокоєння щодо непослідовності, і дуже серйозні занепокоєння щодо неточності. Певна кількість даних була визнана дуже низькою для визначення як чутливості, так і специфічності.

**Вебдодаток 4.2:** Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення активної форми туберкульозу у дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ: оновлений систематичний огляд.

***5.2. Більше одного Xpert MTB/RIF проти одного Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ у дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?***

Що стосується дітей, було включено п’ять досліджень (2119 учасників), які оцінювали діагностичну точність декількох тестів Xpert MTB/RIF порівняно з одним тестом. Висловлювались серйозні занепокоєння щодо непрямості, оскільки пацієнтів проходили стаціонарне лікування у третинних медичних закладах, що може призвести до прийому дітей з більш розвиненою хворобою. Також були висловлені серйозні занепокоєння щодо неточності, пов’язаної з низькою кількістю дітей з легеневим ТБ, що сприяли цьому аналізу на спостережувану чутливість. В цілому визначеність доказів була визнана дуже низькою для чутливості та помірною для специфічності.

**Вебдодаток 4.4:** Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення активної форми туберкульозу у дітей: оновлений систематичний огляд.

***5.3. Більше одного тесту Xpert Ultra порівняно з одним Xpert Ultra для діагностики легеневого ТБ у дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?***

Що стосується дітей, було включено одне дослідження (163 учасники), яке оцінювало діагностичну точність декількох тестів Xpert Ultra у мокротинні порівняно з одним тестом. Достовірність даних було визнано дуже низькою щодо чутливості та низькою щодо специфічності через серйозні побоювання щодо непрямості та неточності. Крім того, було включено одне дослідження (130 учасників), яке оцінювало діагностичну точність декількох тестів Xpert Ultra в аспіратах носоглотки порівняно з одним тестом. В цілому якість доказових даних було визнано дуже низькою щодо чутливості та специфічності через серйозні побоювання щодо непрямості та неточності.

**Вебдодаток 4.4:** Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення активної форми туберкульозу у дітей: оновлений систематичний огляд.

**PICO 6: Серед дорослих людей, які мають ознаки та симптоми ТБ, або рентгенографію грудної клітки з патологіями легень, що свідчать про легеневий ТБ, або обох, чи слід застосовувати лише Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra для визначення випадку активної форми туберкульозу *(10)*?**

Метою огляду було оцінити діагностичну точність Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra щодо легеневого ТБ у дорослих (≥15 років) серед загальної популяції дорослих. Були включені дані чотирьох національно репрезентативних та двох субнаціональних аналізів масштабів поширеності активної форми туберкульозу, представлених у поперечному розрізі. У цих обстеженнях використовувалися зразки мокротиння, за допомогою яких оцінювали Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra на основі референс стандарту посіву для виявлення ТБ. Для оцінки виявлення ТБ в обстеженнях оцінювалися результати індексних тестів у дорослих (віком ≥15 років) з патологіями рентгенографії органів грудної клітки або симптомами, що свідчать про легеневий ТБ (або обох). Для виявлення легеневого ТБ було враховано загалом дані шістьох обстежень.

***6.1. Якими є результати Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ серед загальної популяції дорослих, які мають ознаки або симптоми ТБ, або на рентгенографії органів грудної клітки яких спостерігається патологія легень, або обидва варіанти, порівняно з МРС?***

В аналізі повідомлялося про результати чотирьох обстежень 49 556 учасників. Оцінка якості даних виявила серйозні недоліки в якості даних.

Опосередкованість: популяція в цих обстеженнях на поширеність ТБ відрізнялася від загальної популяції щодо попереднього тестування (наприклад, скрин симптомів обмежувався кашлем впродовж 14 днів і більше) та наявністю результатів як скрин симптомів, так і рентгенографії органів грудної клітки у більшості учасників, включених у дослідження. Дані були знижені на один рівень для опосередкованості.

Невідповідність: оцінка чутливості для Бангладеш становила 84%, що було вище, ніж оцінки чутливості для інших трьох країн (діапазон 68–69%). Нижчий рівень поширеності ВІЛ у Бангладеш міг лише частково пояснити невідповідність. Дані були знижені на один рівень для невідповідності. В цілому визначеність даних була визнана низькою для чутливості та помірною для специфічності.

***6.2. Xpert Ultra для діагностики легеневого ТБ серед загальної популяції дорослих, які мають ознаки або симптоми ТБ, або на рентгенографії органів грудної клітки яких виявлено патологію легень, або обидва варіанти, порівняно з МРС.***

В аналізі повідомлялося про результати чотирьох обстежень 11 488 учасників. Серед країн, що входять до обстеження, – М’янма, Південно-Африканська Республіка (проект TREATS) та Замбія (проект TREATS). Середній рівень поширеності захворюваності на ТБ у цих країнах становив 2,8% (діапазон 1,6–6,7%).

Опосередкованість: популяція в цих обстеженнях на поширеність ТБ відрізнялася від загальної популяції щодо попереднього тестування (наприклад, скрин симптомів обмежувався кашлем впродовж 14 днів і більше) та наявністю результатів як скрин симптомів, так і рентгенографії органів грудної клітки у більшості учасників, включених у дослідження. Дані були знижені на один рівень для опосередкованості.

Неточність: порівняно мало учасників, які брали участь у цьому аналізі, і широкий 95% довірчий інтервал (ДI). 95% ДІ стосовно істинно позитивних та хибнонегативних результатів можуть призвести до різних рішень, залежно від того, які межі передбачаються. Дані були знижені на один рівень для неточності. В цілому визначеність даних була визнана низькою для чутливості та помірною для специфічності.

***6.3. 2 тести Xpert Ultra порівняно з одним для діагностики легеневого ТБ серед загальної популяції дорослих, які мають ознаки або симптоми ТБ, або на рентгенографії органів грудної клітки яких виявлено патологію легень, або обидва варіанти, порівняно з МРС.***

В аналізі повідомлялося про результати трьох обстежень 5080 учасників. Висловлювались серйозні занепокоєння щодо того, що дані є непрямими Це пояснюється тим, що більшість даних походили з М’янми, і результати можуть не застосовуватися до інших параметрів. Крім того, були висловлені дуже серйозні занепокоєння щодо неточності, оскільки аналіз базувався на даних лише для невеликої кількості осіб. 95% ДІ для двох аналізів Xpert Ultra та одного аналізу Xpert Ultra були широкими. В цілому визначеність доказів була визнана дуже низькою для чутливості та помірною для специфічності.

**Ефективність молекулярних аналізів**

**Таблиця 2.1.1. PICO 1.1: Який вплив Xpert MTB/RIF на важливі для пацієнта результати (наприклад, виліковність, смертність, час діагностики та час початку лікування)?**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Результат, важливий для пацієнта** | **Дослідження/структура** | **Достовірність даних** | **Пацієнти з результатом дослідження / всі пацієнти** | | **Ефект** | |
| **Xpert MTB/RIF** | **Мікроскопія мазка** | **Відносний** | **Абсолютний** |
| Смертність | 5/РД | Помірна | 248/5265 (4,7%) | 292/5144 (5,7%) | ВіР 0,88 | на 7 менше на 1000 |
| Виліковність | 2/РД | Висока | 1786/2500 (71,4%) | 1443/2080 (69,4%) | КР 1,09 | на 18 більше на 1000 |
| Невдале попереднє лікування | 3/РД | Помірна | 81/642 (12,6%) | 95/523 (18,2%) | ВіР 0,59 | на 74 менше на 1000 |
| Час до діагностики | 2/РД | Висока | 956 | 968 (10%) | ВР 1,05 | на 5 більше на 1000 |
| Лікування | 4/РД | Помірна | 4055 | 4153 (10%) | ВР 1,00 | на 0 менше на 1000 |
| Смертність серед ВІЛ-інфікованих осіб | 2/РД | Помірна | 66/1211 (5,5%) | 75/1055 (7,1%) | ВіР 0,76 | на 17 менше на 1000 |
| ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; ВР: відношення ризиків; КР: коефіцієнт ризиків; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ВіР: відносний ризик; РД: рандомізоване дослідження. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.2. PICO 1.2: Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення легеневого ТБ у дорослих у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (учасники)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 30%** |
| **ЛTБ, МРС у дорослих** | Se: 0,85 | 70 (10 409) | Висока | ІП: 21/ХН: 4 | ІП: 85/ХН: 15 | ІП: 255/ХН: 45 |
| Sp: 0,98 | 70 (26 828) | Висока | ІН: 965 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 693 / ХП: 7 |
| **ЛTБ, SS–, МРС у дорослих** | Se: 0,67 | 45 (2315) | Висока | ІП: 17/ХН: 8 | ІП: 67/ХН: 33 | ІП: 201/ХН: 99 |
| Sp: 0,98 | 45 (16 647) | Висока | ІН: 956 / ХП: 19 | ІН: 882 / ХП: 18 | ІН: 686 / ХП: 14 |
| **ЛTБ, ВІЛ+, МРС у дорослих** | Se: 0,81 | 14 (1159) | Висока | ІП: 20/ХН: 5 | ІП: 81/ХН: 19 | ІП: 243/ХН: 57 |
| Sp: 0,98 | 14 (3505) | Висока | ІН: 956 / ХП: 19 | ІН: 882 / ХП: 18 | ІН: 686 / ХП: 14 |
| **ЛTБ, ТБ в анамнезі, МРС у дорослих** | Se: 0,86 | 14 (2197) | Низькі | ІП: 22/ХН: 3 | ІП: 86/ХН: 14 | ІП: 258/ХН: 42 |
| Sp: 0,95 | 14 (2998) | Помірна | ІН: 924 / ХП: 51 | ІН: 853 / ХП: 47 | ІН: 664 / ХП: 36 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ВІЛ+: позитивний ВІЛ-статус; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий туберкульоз; Se: чутливість; Sp: специфічність; SS–: мазок мокротиння негативний; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.3. PICO 1.2: Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих з легеневим ТБ у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 2%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 15%** |
| **ЛTБ, Риф-ТБ у дорослих** | Se: 0,96 | 48 (1775) | Висока | ІП: 19/ХН: 1 | ІП: 96/ХН: 4 | ІП: 144/ХН: 6 |
| Sp: 0,98 | 48 (6245) | Висока | ІН: 960 / ХП: 20 | ІН: 882 / ХП: 18 | ІН: 833 / ХП: 17 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий ТБ; Риф-ТБ: рифампіцин-резистентний туберкульоз; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.4. PICO 1.3: Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення легеневого ТБ у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (учасники)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 30%** |
| **ЛTБ, МРС у дорослих** | Se: 0,90 | 6 (960) | Висока | ІП: 22/ХН: 3 | ІП: 90/ХН: 10 | ІП: 269/ХН: 31 |
| Sp: 0,96 | 6 (1694) | Висока | ІН: 932 / ХП: 43 | ІН: 860 / ХП: 40 | ІН: 669 / ХП: 31 |
| **ЛTБ, SS–, МРС у дорослих** | Se: 0,77 | 6 (378) | Висока | ІП: 19/ХН: 6 | ІП: 77/ХН: 23 | ІП: 231/ХН: 69 |
| Sp: 0,96 | 6 (1671) | Висока | ІН: 932 / ХП: 43 | ІН: 860 / ХП: 40 | ІН: 669 / ХП: 31 |
| **ЛTБ, ВІЛ+, МРС у дорослих** | Se: 0,88 | 2 (149) | Низькі | ІП: 22/ХН: 3 | ІП: 88/ХН: 12 | ІП: 265/ХН: 35 |
| Sp: 0,95 | 2 (430) | Висока | ІН: 923 / ХП: 52 | ІН: 852 / ХП: 48 | ІН: 663 / ХП: 37 |
| **ЛTБ, ТБ в анамнезі, МРС у дорослих** | Se: 0,84 | 4 (127) | Низькі | ІП: 21/ХН: 4 | ІП: 84/ХН: 16 | ІП: 251/ХН: 49 |
| Sp: 0,86 | 4 (475) | Низькі | ІН: 842 / ХП: 133 | ІН: 778 / ХП: 122 | ІН: 605 / ХП: 95 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ВІЛ+: позитивний ВІЛ-статус; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий туберкульоз; Se: чутливість; Sp: специфічність; SS–: мазок мокротиння негативний; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.5. PICO 1.3: Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих з легеневим ТБ у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 2%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 15%** |
| **ЛTБ, Риф-ТБ у дорослих** | Se: 0,94 | 5 (240) | Висока | ІП: 19/ХН: 1 | ІП: 94/ХН: 6 | ІП: 141/ХН: 9 |
| Sp: 0,99 | 5 (690) | Висока | ІН: 970 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 842 / ХП: 8 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий ТБ; Риф-ТБ: рифампіцин-резистентний туберкульоз; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.6. PICO 2.1: Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення легеневого ТБ у дітей порівняно з МРС та СРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 1%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 20%** |
| **Мокротиння дітей, МРС** | Se: 0,65 | 23 (493) | Помірна | ІП: 6/ХН: 4 | ІП: 65/ХН: 35 | ІП: 129/ХН: 71 |
| Sp: 0,99 | 23 (6119) | Помірна | ІН: 980 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 792 / ХП: 8 |
| **Мокротиння у дітей, СРС** | Se: 0,20 | 16 (1541) | Низькі | ІП: 2 / ХН:8 | ІП: 20/ХН: 80 | ІП: 40/ХН: 160 |
| Sp: 1,00 | 16 (2838) | Помірна | ІН: 990 / ХП: 0 | ІН: 900 / ХП: 0 | ІН: 800 / ХП: 0 |
| **SS–, мокротиння, МРС у дітей** | Se: 0,59 | 12 (184) | Низькі | ІП: 6/ХН: 4 | ІП: 59/ХН: 41 | ІП: 118/ХН: 82 |
| Sp: 0,99 | 12 (2934) | Помірна | ІН: 980 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 792 / ХП: 8 |
| **ВІЛ+, мокротиння, МРС у дітей** | Se: 0,72 | 10 (88) | Низькі | ІП: 7/ХН: 3 | ІП: 72/ХН: 28 | ІП: 144/ХН: 56 |
| Sp: 0,99 | 10 (554) | Помірна | ІН: 980 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 792 / ХП: 8 |
| **ША дітей, МРС** | Se: 0,73 | 14 (272) | Дуже низька | ІП: 7/ХН: 3 | ІП: 73 / ХН:27 | ІП: 146/ХН: 54 |
|  | Sp: 0,98 | 14 (3311) | Низькі | ІН: 971 / ХП: 19 | ІН: 883 / ХП: 17 | ІН: 785 / ХП: 15 |
| **ША дітей, СРС** | Se: 0,32 | 6 (461) | Дуже низька | ІП: 3/ХН: 7 | ІП: 32/ХН: 68 | ІП: 64/ХН: 136 |
|  | Sp: 0,99 | 6 (472) | Помірна | ІН: 980 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 792 / ХП: 8 |
| **ВІЛ+, ША, МРС у дітей** | Se: 0,73 | 3 (50) | Низькі | ІП: 7/ХН: 3 | ІП: 73/ХН: 27 | ІП: 146/ХН: 54 |
| Sp: 0,99 | 3 (584) | Помірна | ІН: 980 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 792 / ХП: 8 |
| **НФА дітей, МРС** | Se: 0,46 | 4 (144) | Помірна | ІП: 5/ХН: 5 | ІП: 46/ХН: 54 | ІП: 92/ХН: 108 |
|  | Sp: 1,00 | 4 (981) | Висока | ІН: 990 / ХП: 0 | ІН: 900 / ХП: 0 | ІН: 800 / ХП: 0 |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 1%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 20%** |
| **Кал дітей, МРС** | Se: 0,61 | 11 (174) | Низькі | ІП: 6/ХН: 4 | ІП: 62/ХН: 38 | ІП: 123/ХН: 77 |
| Sp: 0,98 | 11 (1418) | Помірна | ІН: 975 / ХП: 15 | ІН: 887 / ХП: 13 | ІН: 788 / ХП: 12 |
| **Кал дітей, СРС** | Se: 0,16 | 10 (879) | Низькі | ІП: 2/ХН: 8 | ІП: 16/ХН: 84 | ІП: 32/ХН: 168 |
| Sp: 0,99 | 10 (860) | Помірна | ІН: 980 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 792 / ХП: 8 |
| **ВІЛ+, кал, МРС у дітей** | Se: 0,70 | 4 (53) | Низькі | ІП: 7/ХН: 3 | ІП: 70/ХН: 30 | ІП: 140/ХН: 60 |
| Sp: 0,98 | 4 (473) | Висока | ІН: 970 / ХП: 20 | ІН: 882 / ХП: 18 | ІН: 784 / ХП: 16 |
| СРС: складений референс стандарт; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ША: шлунковий аспірат; ВІЛ+: позитивний ВІЛ-статус; МРС: мікробіологічний референс стандарт; НФА: аспірат носоглотки; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.7. PICO 2.1: Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення резистентності до рифампіцину у дітей у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 2%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 15%** |
| **Мокротиння дітей, Риф, МРС** | Se: 0,90 | 6 (20) | Дуже низька | ІП: 18/ХН: 2 | ІП: 90/ХН: 10 | ІП: 135/ХН: 15 |
| Sp: 0,98 | 6 (203) | Помірна | ІН: 960 / ХП: 20 | ІН: 882 / ХП: 18 | ІН: 833 / ХП: 17 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Риф: резистентність до рифампіцину; Se: чутливість; Sp: специфічність; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.8. PICO 2.2: Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення легеневого ТБ у дітей порівняно з МРС та СРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 1%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 20%** |
| **Мокротиння дітей, МРС** | Se: 0,73 | 3 (136) | Низькі | ІП: 7/ХН: 3 | ІП: 73/ХН: 27 | ІП: 146/ХН: 54 |
| Sp: 0,97 | 3 (551) | Висока | ІН: 960 / ХП: 30 | ІН: 873 / ХП: 27 | ІН: 776 / ХП: 24 |
| **Мокротиння у дітей, СРС** | Se: 0,24 | 3 (498) | Низькі | ІП: 2/ХН: 8 | ІП: 24/ХН: 76 | ІП: 48/ХН: 152 |
| Sp: 0,97 | 3 (255) | Низькі | ІН: 965 / ХП: 25 | ІН: 878 / ХП: 22 | ІН: 780 / ХП: 20 |
| **НФА дітей, МРС** | Se: 0,46 | 1 (35) | Дуже низька | ІП: 5/ХН: 5 | ІП: 46/ХН: 54 | ІП: 92/ХН: 108 |
| Sp: 0,98 | 1 (160) | Низькі | ІН: 970 / ХП: 20 | ІН: 882 / ХП: 18 | ІН: 784 / ХП: 16 |
| СРС: складений референс стандарт; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; НФА: аспірат носоглотки; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.9. PICO 3.1: Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення позалегеневого ТБ у дорослих порівняно з МРС та СРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 20%** |
| **СМР, МРС у дорослих** | Se: 0,70 | 28 (521) | Помірна | ІП: 18/ХН: 7 | ІП: 70/ХН: 30 | ІП: 141/ХН: 59 |
| Sp: 0,97 | 28 (2582) | Висока | ІН: 944 / ХП: 31 | ІН: 871 / ХП: 29 | ІН: 774 / ХП: 26 |
| **СМР, СРС у дорослих** | Se: 0,41 | 12 (774) | Низькі | ІП: 10/ХН: 15 | ІП: 41 / ХН:59 | ІП: 81/ХН: 119 |
| Sp: 0,99 | 12 (1123) | Помірна | ІН: 970 / ХП: 5 | ІН: 896 / ХП: 4 | ІН: 796 / ХП: 4 |
| **LNA, МРС у дорослих** | Se: 0,89 | 14 (627) | Помірна | ІП: 22/ХН: 3 | ІП: 89 / ХН:11 | ІП: 177/ХН: 23 |
| Sp: 0,86 | 14 (961) | Дуже низька | ІН: 839 / ХП: 136 | ІН: 774 / ХП:126 | ІН: 688 / ХП:112 |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 20%** |
| **LNA, СРС у дорослих** | Se: 0,81 | 4 (377) | Низькі | ІП: 20/ХН: 5 | ІП: 81/ХН: 19 | ІП: 162/ХН: 38 |
| Sp: 0,96 | 4 (302) | Низькі | ІН: 935 / ХП: 40 | ІН: 863 / ХП: 37 | ІН: 767 / ХП:33 |
| **LNB, МРС у дорослих** | Se: 0,82 | 11 (220) | Низькі | ІП: 21/ХН: 4 | ІП: 82/ХН: 18 | ІП: 164/ХН: 36 |
| Sp: 0,79 | 11 (566) | Дуже низька | ІН: 773 / ХП: 202 | ІН: 714 / ХП:186 | ІН: 634 / ХП:166 |
| **Дорослі, плевральна рідина, МРС** | Se: 0,50 | 24 (589) | Дуже низька | ІП: 12/ХН: 13 | ІП: 50/ХН: 50 | ІП: 99/ХН: 101 |
| Sp: 0,99 | 24 (2337) | Висока | ІН: 962 / ХП: 13 | ІН: 888 / ХП: 12 | ІН: 790 / ХП: 10 |
| **Дорослі, плевральна рідина, СРС** | Se: 0,19 | 10 (616) | Помірна | ІП: 5/ХН: 20 | ІП: 19/ХН: 81 | ІП: 39/ХН: 161 |
| Sp: 0,99 | 10 (408) | Висока | ІН: 964 / ХП: 11 | ІН: 890 / ХП: 10 | ІН: 791 / ХП: 9 |
| **Дорослі, перитонеальна рідина, МРС** | Se: 0,59 | 13 (94) | Низькі | ІП: 15/ХН: 10 | ІП: 59/ХН: 41 | ІП: 118/ХН: 82 |
| Sp: 0,97 | 13 (486) | Висока | ІН: 949 / ХП: 26 | ІН: 876 / ХП: 24 | ІН: 778 / ХП: 22 |
| **Дорослі, перикардіальна рідина, МРС** | Se: 0,60 | 5 (57) | Дуже низька | ІП: 15/ХН: 10 | ІП: 60 / ХН:40 | ІП: 121/ХН: 79 |
| Sp: 0,88 | 5 (124) | Низькі | ІН: 856 / ХП: 119 | ІН: 790 / ХП:110 | ІН: 702 / ХП: 98 |
| **Дорослі, перикардіальна рідина, СРС** | Se: 0,66 | 2 (60) | Дуже низька | ІП: 16/ХН: 9 | ІП: 66/ХН: 34 | ІП: 132/ХН: 68 |
| Sp: 0,96 | 2 (17) | Дуже низька | ІН: 936 / ХП:39 | ІН: 864 / ХП: 36 | ІН: 768 / ХП: 32 |
| **Сеча, МРС у дорослих** | Se: 0,85 | 9 (72) | Низькі | ІП: 21/ХН: 4 | ІП: 85/ХН: 15 | ІП: 169/ХН: 31 |
| Sp: 0,97 | 9 (871) | Помірна | ІН: 949 / ХП: 26 | ІН: 876 / ХП: 24 | ІН: 778 / ХП: 22 |
| **Дорослі, синовіальна рідина, МРС** | Se: 0,97 | 6 (110) | Помірна | ІП: 24/ХН: 1 | ІП: 97/ХН: 3 | ІП: 194/ХН: 6 |
| Sp: 0,94 | 6 (361) | Дуже низька | ІН: 914 / ХП: 61 | ІН: 843 / ХП: 57 | ІН: 750 / ХП: 50 |
| **Дорослі, синовіальна рідина, СРС** | Se: 0,88 | 2 (161) | Низькі | ІП: 22/ХН: 3 | ІП: 88/ХН: 12 | ІП: 177/ХН: 23 |
| Sp: 0,98 | 2 (44) | Дуже низька | ІН: 955 / ХП: 20 | ІН: 881 / ХП: 19 | ІН: 783 / ХП: 17 |
| **Дорослі, ВІЛ+, кров, МРС** | Se: 0,56 | 1 (9) | Дуже низька | ІП: 14/ХН: 11 | ІП: 56/ХН: 44 | ІП: 112/ХН: 88 |
| Sp: 0,94 | 1 (65) | Дуже низька | ІН: 917 / ХП: 58 | ІН: 846 / ХП: 54 | ІН: 752 / ХП: 48 |
| СРС: складений референс стандарт; СМР: спинномозкова рідина; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ВІЛ+: позитивний ВІЛ-статус; LNA: аспірат лімфатичних вузлів; LNB: біопсія лімфатичних вузлів; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.10. PICO 3.1: Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих з позалегеневим ТБ у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 2%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 15%** |
| **Риф, МРС у дорослих** | Se: 0,96 | 23 (165) | Висока | ІП: 19/ХН: 1 | ІП: 96/ХН: 4 | ІП: 144/ХН: 6 |
| Sp: 0,99 | 23 (919) | Висока | ІН: 969 / ХП: 11 | ІН: 890 / ХП: 10 | ІН: 841 / ХП: 9 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Риф: резистентність до рифампіцину; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.11. PICO 3.2: Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо позалегеневого ТБ у дорослих порівняно з МРС та СРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 20%** |
| **СМР, МРС у дорослих** | Se: 0,87 | 4 (40) | Низькі | ІП: 22/ХН: 3 | ІП: 87/ХН: 13 | ІП: 174/ХН: 26 |
| Sp: 0,88 | 4 (143) | Низькі | ІН: 855 / ХП: 120 | ІН: 789 / ХП:111 | ІН: 702 / ХП: 98 |
| **LNA, МРС у дорослих** | Se: 0,78 | 1 (9) | Дуже низька | ІП: 20/ХН: 5 | ІП: 78/ХН: 22 | ІП: 156/ХН: 44 |
| Sp: 0,78 | 1 (64) | Дуже низька | ІН: 761 / ХП: 214 | ІН: 702 / ХП:198 | ІН: 624 / ХП: 176 |
| **LNA, СРС у дорослих** | Se: 0,70 | 1 (30) | Дуже низька | ІП: 17/ХН: 8 | ІП: 70/ХН: 22 | ІП: 156/ХН: 44 |
| Sp: 1,00 | 1 (43) | Низькі | ІН: 975 / ХП: 0 | ІН: 702 / ХП:198 | ІН: 624 / ХП: 176 |
| **LNB, МРС у дорослих** | Se: 0,90-1,00 | 2 (23) | Дуже низька | ІП: 23-25 / ХН: 0-2 | ІП: 90-100 / ХН: 0-10 | ІП: 180-200 / ХН: 0-20 |
| Sp: 0,38-0,87 | 2 (108) | Дуже низька | ІН: 371-848 /  ХП: 127-604 | ІН: 342-783 /  ХП: 117-558 | ІН: 304-696 /  ХП: 104-496 |
| **LNB, СРС у дорослих** | Se: 0,67 | 1 (22) | Дуже низька | ІП: 18/ХН: 7 | ІП: 73/ХН: 27 | ІП: 146/ХН: 54 |
| Sp: 0,96 | 1 (57) | Дуже низька | ІН: 936 / ХП: 39 | ІН: 864 / ХП:36 | ІН: 768 / ХП: 32 |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 20%** |
| **Дорослі, плевральна рідина, МРС** | Se: 0,71 | 3 (101) | Дуже низька | ІП: 18/ХН: 7 | ІП: 71/ХН: 29 | ІП: 142/ХН: 58 |
| Sp: 0,71 | 3 (156) | Дуже низька | ІН: 694 / ХП: 281 | ІН: 641 / ХП:259 | ІН: 570 / ХП: 230 |
| **Дорослі, плевральна рідина, СРС** | Se: 0,38-0,61 | 2 (156) | Дуже низька | ІП: 10-15 / ХН: 10-15 | ІП: 38-61 / ХН: 39-62 | ІП: 76-122 / ХН: 78-122 |
| Sp: 0,96-0,99 | 2 (107) | Помірна | ІН: 936-965 / ХП: 10-39 | ІН: 864-891 / ХП:9-36 | ІН: 768-792 / ХП: 8-32 |
| **Дорослі, синовіальна рідина, МРС** | Se: 0,96 | 1 (52) | Дуже низька | ІП: 24/ХН: 1 | ІП: 96/ХН: 4 | ІП: 192/ХН: 8 |
| Sp: 0,97 | 1 (34) | Дуже низька | ІН: 946 / ХП: 29 | ІН: 873 / ХП: 27 | ІН: 776 / ХП: 24 |
| **Дорослі, синовіальна рідина, СРС** | Se: 0,96 | 1 (111) | Низькі | ІП: 24/ХН: 1 | ІП: 96/ХН: 4 | ІП: 192/ХН: 8 |
| Sp: 0,97 | 1 (34) | Дуже низька | ІН: 946 / ХП: 29 | ІН: 873 / ХП: 27 | ІН: 776 / ХП: 24 |
| **Сеча, МРС у дорослих** | Se: 1,00 | 1 (12) | Дуже низька | ІП: 25/ХН: 0 | ІП: 100/ХН: 0 | ІП: 200/ХН: 0 |
|  | Sp: 1,00 | 1 (12) | Дуже низька | ІН: 975 / ХП: 0 | ІН: 900 / ХП: 0 | ІН: 800 / ХП: 0 |
| СРС: складений референс стандарт; СМР: спинномозкова рідина; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; LNA: аспірат лімфатичних вузлів; LNB: біопсія лімфатичних вузлів; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.12. PICO 3.2: Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих з позалегеневим ТБ у порівнянні з МРС та СРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 2%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 15%** |
| **Риф, МРС у дорослих** | Se: 0,97 | 3 (19) | Низькі | ІП: 19/ХН: 1 | ІП: 97/ХН: 3 | ІП: 145/ХН: 5 |
| Sp: 0,99 | 3 (84) | Помірна | ІН: 968 / ХП: 12 | ІН: 889 / ХП: 11 | ІН: 840 / ХП: 10 |
| СРС: складений референс стандарт; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Риф: резистентність до рифампіцину; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.13. PICO 4.1: Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення позалегеневого ТБ у дітей у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 1%** | **Поширеність 5%** | **Поширеність 10%** |
| **СМР, МРС у дітей** | Se: 0,54 | 6 (28) | Дуже низька | ІП: 5/ХН: 5 | ІП: 27/ХН: 23 | ІП: 54/ХН: 46 |
| Sp: 0,94 | 6 (213) | Низькі | ІН: 929 / ХП: 61 | ІН: 891 / ХП: 59 | ІН: 844 / ХП: 56 |
| СМР: спинномозкова рідина; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.14. PICO 5.1: Повторний тест Xpert Ultra для діагностики легеневого ТБ у дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які мають початковий результат тесту Ultra, порівняно з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 30%** |
| **Повторний тест Ultra для виявлення ЛТБ у дорослих з початковим результатом, МРС** | Se:  0,69-1,00 | 3 (15) | Дуже низька | ІП: 17-25 / ХН: 0-8 | ІП: 69-100 / ХН: 0-31 | ІП: 207-300 / ХН: 0-93 |
| Sp:  0,47-1,00 | 3 (25) | Дуже низька | ІН: 458-975 /  ХП: 0-571 | ІН: 423-900 / ХП: 0-477 | ІН: 329-700 /  ХП: 0-371 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий ТБ; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.15. PICO 5.2: Більше одного Xpert MTB/RIF проти одного Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ у дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?** | | | | | | | | | | |
| **Пацієнт** | **Дослідження (осіб)** | **Точність тесту**  **(1 MTB/RIF)** | **Точність тесту**  **(>1 MTB/RIF)** | **Достовірність**  **даних** | **Поширеність 1%** | | **Поширеність 10%** | | **Поширеність 20%** | |
| **1**  **MTB/RIF** | **>1**  **MTB/RIF** | **1**  **MTB/RIF** | **>1**  **MTB/RIF** | **1**  **MTB/RIF** | **>1**  **MTB/RIF** |
| **1 порівняно з 1+ MTB/RIF для виявлення ЛТБ у мокротинні дітей, МРС** | 5 (180) | Se: 0,46 | Se: 0,59 | Низькі | ІП: 5 ХН: 5 | ІП: 6 ХН: 4 | ІП: 46 ХН: 54 | ІП: 59 ХН: 41 | ІП: 92 ХН: 108 | ІП: 118 ХН: 82 |
| 5 (1939) | Sp: 1,00 | Sp: 0,99 | Висока | ІН: 989 ХП: 1 | ІН: 980 ХП: 10 | ІН: 899 ХП: 1 | ІН: 891 ХП: 9 | ІН: 799 ХП: 1 | ІН: 792 ХП: 8 |
| **1 порівняно з 1+ MTB/RIF для виявлення ЛТБ у ША дітей, МРС** | 1 (32) | Se: 0,09 | Se: 0,23 | Дуже низька | ІП: 1 ХН: 9 | ІП: 2 ХН: 8 | ІП: 9 ХН: 91 | ІП: 23 ХН: 77 | ІП: 19 ХН: 181 | ІП: 46 ХН: 154 |
| 1 (903) | Sp: 0,99 | Sp: 0,99 | Низькі | ІН: 980 ХП: 10 | ІН: 980 ХП: 10 | ІН: 891 ХП: 9 | ІН: 891 ХП: 9 | ІН: 792 ХП: 8 | ІН: 792 ХП: 8 |
| **1 порівняно з 1+ MTB/RIF для виявлення ЛТБ у НФА дітей, МРС** | 2 (91) | Se: 0,41 | Se: 0,54 | Дуже низька | ІП: 4 ХН: 6 | ІП: 5 ХН: 5 | ІП: 41 ХН: 59 | ІП: 54 ХН: 46 | ІП: 82 ХН: 118 | ІП: 108 ХН: 92 |
| 2 (614) | Sp: 0,99 | Sp: 0,98 | Помірна | ІН: 980 ХП: 10 | ІН: 970 ХП: 20 | ІН: 891 ХП: 9 | ІН: 882 ХП: 18 | ІН: 792 ХП: 8 | ІН: 784 ХП: 16 |
| **1 порівняно з 1+ MTB/RIF для виявлення ЛТБ у калі дітей, МРС** | 1 (17) | Se: 0,25 | Se: 0,35 | Низькі | ІП: 3 ХН: 7 | ІП: 3 ХН: 7 | ІП: 25 ХН: 75 | ІП: 35 ХН: 65 | ІП: 50 ХН: 150 | ІП: 70 ХН: 130 |
| 1 (230) | Sp: 0,99 | Sp: 0,99 | Низькі | ІН: 980 ХП: 10 | ІН: 980 ХП: 10 | ІН: 891 ХП: 9 | ІН: 891 ХП: 9 | ІН: 792 ХП: 8 | ІН: 792 ХП: 8 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ША: шлунковий аспірат; МРС: мікробіологічний референс стандарт; НФА: аспірат носоглотки; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.16. PICO 5.3: Більше одного тесту Xpert Ultra порівняно з одним Xpert Ultra для діагностики легеневого ТБ у дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?** | | | | | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Дослідження (осіб)** | **Точність тесту (1 Ultra)** | **Точність тесту (>1 Ultra)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 1%** | | **Поширеність 10%** | | **Поширеність 20%** | |
| **1**  **Ultra** | **>1**  **Ultra** | **1**  **Ultra** | **>1**  **Ultra** | **1**  **Ultra** | **>1**  **Ultra** |
| 1 порівняно з 1+ Ultra для виявлення ЛТБ у дітей, МРС | 1 (28) | Se: 0,64 | Se: 0,75 | Дуже низька | ІП: 6 ХН: 4 | ІП: 8 ХН: 2 | ІП: 64 ХН: 36 | ІП: 75 ХН: 25 | ІП: 128 ХН: 72 | ІП: 150 ХН: 50 |
| 1 (135) | Sp: 1,0 | Sp: 0,98 | Дуже низька | ІН: 990 ХП: 0 | ІН: 970 ХП: 20 | ІН: 900 ХП: 0 | ІН: 882 ХП: 18 | ІН: 800 ХП: 0 | ІН: 784 ХП: 16 |
| 1 порівняно з 1+ Ultra для виявлення ЛТБ у НФА дітей, МРС | 1 (24) | Se: 0,38 | Se: 0,54 | Дуже низька | ІП: 4 ХН: 6 | ІП: 5 ХН: 5 | ІП: 38 ХН: 62 | ІП: 54 ХН: 46 | ІП: 76 ХН: 124 | ІП: 108 ХН: 92 |
| 1 (106) | Sp: 0,98 | Sp: 0,96 | Низькі | ІН: 970 ХП: 20 | ІН: 950 ХП: 40 | ІН: 882 ХП: 18 | ІН: 864 ХП: 36 | ІН: 784 ХП: 16 | ІН: 768 ХП: 32 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; НФА: аспірат носоглотки; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий ТБ; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.17. PICO 6.1–6.2: Чи слід застосовувати лише Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra для визначення випадку активної форми туберкульозу порівняно з МРС серед загальної популяції дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ або рентгенограми грудної клітки з патологіями легенів або обома?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 1%** | **Поширеність 3%** | **Поширеність 7%** |
| Xpert MTB/RIF у дорослих для виявлення ЛТБ, МРС | Se: 0,73 | 4 (867) | Низькі | ІП: 7/ХН: 3 | ІП: 22/ХН: 8 | ІП: 51/ХН: 19 |
| Sp: 0,99 | 4 (48 689) | Помірна | ІН: 980 / ХП: 10 | ІН: 960 / ХП: 10 | ІН: 921 / ХП: 9 |
| Xpert Ultra у дорослих для виявлення ЛТБ, МРС | Se: 0,68 | 4 (345) | Низькі | ІП: 7/ХН: 3 | ІП: 20/ХН: 10 | ІП: 48/ХН: 22 |
| Sp: 0,98 | 4 (12 025) | Помірна | ІН: 970 / ХП: 20 | ІН: 951 / ХП: 19 | ІН: 911 / ХП: 19 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий ТБ; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.18. PICO 6.3: 2 тести Xpert Ultra порівняно з одним для діагностики легеневого ТБ серед загальної популяції дорослих, які мають ознаки або симптоми ТБ, або на рентгенографії органів грудної клітки яких виявлено патологію легень, або обидва варіанти, порівняно з МРС.** | | | | | | | | | | |
| **Пацієнт**  **популяції** | **Дослідження (осіб)** | **Точність тесту (>1 Ultra)** | **Точність тесту (1 Ultra)** | **Достовірність**  **даних** | **Поширеність 1%** | | **Поширеність 3%** | | **Поширеність 7%** | |
| **>1 Ultra** | **1 Ultra** | **>1 Ultra** | **1 Ultra** | **>1 Ultra** | **1 Ultra** |
| 1 порівняно з 1+ Ultra для виявлення ЛТБ у дорослих з ЛТБ, МРС | 3 (187) | Se: 0,75 | Se: 0,64 | Дуже низька | ІП: 8  ХН: 2 | ІП: 6  ХН: 4 | ІП: 23  ХН: 7 | ІП: 19  ХН: 11 | ІП: 53  ХН: 17 | ІП: 45  ХН: 25 |
| 3 (4893) | Sp: 0,97 | Sp: 0,98 | Помірна | ІН: 960  ХП: 30 | ІН: 970  ХП: 20 | ІН: 941  ХП: 29 | ІН: 951  ХП: 19 | ІН: 902  ХП: 28 | ІН: 911  ХП: 19 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий ТБ; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | | | | | |

**Аналіз співвідношення витрати / ефективність**

У цьому розділі йдеться про наступне додаткове питання:

***Які порівняльні витрати, доступність та співвідношення витрати / ефективність щодо впровадження тестів Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra?***

Було проведено систематичний огляд, основною метою якого стало проведення економічних оцінок молекулярних тестів для діагностики активної форми туберкульозу. Тести включали GeneXpert MTB/RIF (далі – Xpert MTB/RIF) і новий тест Xpert Ultra. Мета цього огляду полягала в узагальненні поточних економічних даних та подальшому розумінні витрат, співвідношення витрати / ефективність та доступності цих молекулярних тестів для діагностики ТБ. Було визначено двадцять вісім досліджень, які відповідали критеріям включення та вирішували одне із актуальних питань PICO. Досліджень щодо співвідношення витрати / ефективність тесту Xpert Ultra проведено не було. Більшість досліджень оцінювали Xpert MTB/RIF в амбулаторних умовах у країнах Африки; однак також були включені дослідження серед пацієнтів амбулаторій та госпіталізованих пацієнтів в інших країнах, таких як Бразилія, Китай, Німеччина, Спеціальний адміністративний регіон Гонконг (САР), Індія, ПАР та США.

У дослідженнях було використано безліч різних моделюючих підходів, популяцій та умов. Включені дослідження варіювали за вартістю, ефективністю та епідеміологічними параметрами, що робить прямі порівняння між дослідженнями складними. Крім того, різні варіанти того, які параметри витрат, витрати на впровадження та подальші витрати були включені в різні дослідження.

Хоча багато досліджень продемонстрували, що Xpert MTB/RIF може бути економічно ефективним у діагностиці легеневого ТБ, ключові умови впровадження та параметри мають сильний вплив на економічну ефективність і повинні враховуватися при впровадженні цього тесту. Показано, що економічна ефективність Xpert MTB/RIF була покращена серед певних груп населення: за умов із більшою поширеністю туберкульозу, ЛЖВ та тих, де рівень емпіричного лікування був низьким. На економічну ефективність Xpert MTB/RIF значною мірою впливають такі фактори, як розташування апаратів GeneXpert (тобто централізовані установи у порівнянні з децентралізованими), тестовий обсяг, основна поширеність ТБ, рівень емпіричного лікування та невдале попереднє лікування.

Слід застосовувати обережність при узагальненні економічної ефективності та економічних оцінок у різних умовах. Необхідно враховувати місцеві умови та параметри впровадження, а місцеві дослідження щодо впровадження можуть бути корисними для оцінки можливого впливу на пошук випадків, довгострокові результати та співвідношення витрати / ефективність.

Існує значна кількість економічних даних щодо впровадження та масштабування Xpert MTB/RIF у різних умовах, особливо серед пацієнтів амбулаторій, що мають ознаки та симптоми ТБ. Більшість цих досліджень показали, що Xpert MTB/RIF, ймовірно, буде економічно ефективним. Тим не менш, були деякі винятки, і було зрозуміло, що відмінності в підходах та умовах можуть мати важливий вплив на співвідношення витрати / ефективність. У дослідженнях використовувався широкий спектр моделюючих та аналітичних підходів, припущень, діагностичних алгоритмів та препаратів порівняння. Також оцінювалися різні параметри дослідження шляхом складних порівнянь між дослідженнями та узагальненнями інших

параметрів Дослідження підкреслювали, що при узагальненні результатів співвідношення витрати / ефективність для різних параметрів потрібно враховувати чинники та параметри впровадження. Важливими факторами, що визначають, чи може Xpert MTB/RIF бути ефективним у співвідношенні витрати / ефективність в будь-яких заданих умовах, включають поточний рівень допомоги, рівень емпіричного лікування, наявні заклади, де проводяться тестування, місце розташування Xpert MTB/RIF (централізовані або децентралізовані заклади), поширеність ТБ, кількість пацієнтів, невдале попереднє лікування та існуюча прив’язка до закладів, які надають допомогу. Інші важливі складові витрат включають, чи враховуються витрати на впровадження, пов’язані зі збільшенням проведення тестувань із застосуванням Xpert MTB/RIF, та чи включаються подальші витрати (наприклад, на лікування ТБ та MЛС-ТБ, антиретровірусну терапію та допомоги при ВІЛ).

**Вебдодаток 4.5:** Систематичний огляд літератури стосовно економічних даних для молекулярних аналізів, призначених в якості первинних тестів діагностики легеневого та позалегеневого ТБ у дорослих та дітей.

**Перспективи тестування**

У цьому розділі йдеться про наступне питання:

***Чи є наслідки щодо доцільності, доступності, рівності можливостей для пацієнтів та стосовно забезпечення прав людини від впровадження тестів Xpert MTB/RIF і Xpert Ultra?***

Результати якісного дослідження свідчать про те, що учасники приділяють велику цінність здатності Xpert12 покращувати діагностику резистентного до лікарських засобів туберкульозу; вони також показують вплив на пацієнтів, якщо ті не можуть отримати доступ до тестування на медикаментозну резистентність за допомогою цієї технології. Вплив на повідомлення про випадки захворювання та цінність Xpert для пошуку більшої кількості захворювань на ТБ був менш чітким через широко розповсюджене клінічне лікування, тривалий час виконання результатів та проблеми, пов’язані з доцільністю та використанням Xpert.

Хоча доступ покращився, не всі, хто потребують цього, можуть отримати доступ до тестування Xpert. Прості лабораторні процедури не автоматично перетворюються на практичну доцільність впровадження. Доцільніше припустити, що доцільність тестування Xpert залежить від готовності уряду забезпечити функціональну інфраструктуру та стабільну потужність, постачання картриджів та функціональних лабораторних послуг, інвестиції в експертизу для обробки (невідповідних) результатів, ефективні послуги з ремонту, персонал з можливостями моніторингу, функціонування системи транспортування зразків, стійкі моделі фінансування та прозорі донорські угоди та прості діагностичні алгоритми.

Що стосується прийнятності, хоча Xpert полегшив лабораторні роботи завдяки зручності та автоматизації, перевага Xpert у лабораторії може мати небажані наслідки для моніторингу лікування за допомогою мікроскопії та для повернення до мікроскопії, якщо інструменти GeneXpert стануть нефункціональними. Довіра клініцистів до результатів Xpert відносно висока, проте проблеми з технічно-економічною можливістю та використанням означають, що клініцисти часом відштовхуються від замовлення тестів Xpert.

12 Якщо не вказано, цей термін застосовується як до Xpert MTB/RIF, так і до Xpert Ultra.

***Підсумок результатів***

1. **Xpert не в змозі усунути нестачу взаємодії або відсутність потужності в наданні загальних лабораторних послуг.** Учасники оцінили можливість використання зразка, відмінного від мокротиння, але наявність апаратів GeneXpert, доступних у державному секторі, не обов’язково означає, що наявні можливості та потужності для взяття та використання цих зразків. Наприклад, послуги з гістопатологічних та бактеріологічних досліджень в одній країні можуть не надаватися, а відправлення зразка на гістопатологію у приватному секторі, наприклад, може означати, що зразок не повернеться до апарату GeneXpert у державному секторі.
2. **Результати Xpert Ultra ускладнюють прийняття рішень.** Лабораторне та клінічне застосування результатів рідко було однозначним. Учасники дослідження повідомили про проблеми з отриманням другого свіжого зразка, коли пацієнти вийшли із закладу або яким було розпочато лікування і не могли легко здати мокроту. Якщо повторні тести проводяться після отримання результатів, виникає плутанина, якщо другий тест має відмінний від першого результат (наприклад, негативний). Деякі керівники лабораторій не знають, про які результати звітувати, а від клініцистів вимагається компетентність та досвід для проведення більш обширного обстеження для пацієнтів, які отримали позитивні результати тестів. Це спричиняє проблеми у периферійних умовах, і коли час проведення підтверджуючих тестів (наприклад, фенотипічного ТМЧ та LPA) уповільнює прийняття клінічних рішень.
3. **Розбіжні результати повторних тестів та підтверджувальних тестів можуть викликати плутанину навколо того, що слід вважати загальноприйнятим стандартом.** Особливо це стосується випадків, коли якість зразка виявляється низькою. Розуміння та контекстуалізація розбіжних результатів вимагає постійного навчання, підвищення компетентності та досвіду.
4. **Збирання ретельного анамнезу хворих на ТБ є рідкістю, і «раніше проліковані пацієнти» визначаються по-різному.** Це має наслідки для отримання потенційно хибнопозитивних результатів, отриманих при тестуванні Xpert. Потрібні чіткі вказівки щодо того, як визначити раніше пролікованих пацієнтів, як обробляти результати Xpert та як точно фіксувати результати у національних базах даних.
5. **Відсутність кваліфікованих консультантів та інформації, яка надається пацієнтам щодо діагностики, має негативні наслідки.** Пацієнти можуть не бажати приймати свій діагноз і вкладати час і гроші на відвідування клініки, подальші тести та лікування. Для продовження довгого процесу діагностики та лікування пацієнти потребують більш якісного консультування медичними працівниками; таке консультування повинно включати інформацію про діагностичну технологію та міркування щодо подальшого тестування.
6. **Постійне невикористання апаратів GeneXpert ускладнюється проблемами затримок через транспортування зразків, виходу з ладу модулів, нестачі картриджів або складних діагностичних алгоритмів.** Наявність місцевих засобів Cepheid є ключовим для ремонту. Однак велике навантаження та плинність кадрів у поєднанні з інфраструктурою та екологічними умовами все ще викликають часті виходи з ладу модулів, а ремонтні роботи можуть бути повільними або послуги вважатись недостатніми. Проблеми нестачі картриджів призводять до значних затримок та порушення робочих процесів, що призводить до недостатнього використання апаратів.
7. **Діагностичні алгоритми, яких легко дотримуватися у конкретному закладі (наприклад, перевірити всіх хворих на туберкульоз), є більш вірогідними для використання та вони розширюють можливості використання, але ця простота залежить від вартості та витрат.**

Запаси картриджів або непомірні витрати можуть ускладнювати діагностичні алгоритми, роблячи їх менш можливими для дотримання, і, отже, недостатнього подальшого використання. В Уганді критерії придатності тестування Xpert повинні були тимчасово обмежитися певними групами пацієнтів через нестачу картриджів, що ускладнило алгоритм.

8. **Актуальні донорські угоди з урядами щодо впровадження нових діагностичних технологій не є достатньо прозорими, щоб громадянське суспільство могло нести відповідальність та слідкувати за ними.** Залучення громадянського суспільства до переговорів щодо угод та соціальних договорів на національному рівні та на місцевому рівні може підвищити відповідальність та швидкість реагування урядів, що призведе до вдосконалення процесів впровадження та доступу до діагностики.

**Вебдодаток 4.6:** Звіт про перспективи тестування Xpert: результати якісного дослідження.

**Пріоритети наукових досліджень**

* Оцінка впливу тестування Xpert Ultra на важливі для пацієнта результати (вилікування, смертність, час діагностики та час початку лікування).
* Оцінка діагностичної точності Xpert Ultra у зразках шлункового аспірату чи калу на легеневий ТБ та позалегеневий ТБ у дітей.
* Оцінка комбінаторної переваги декількох видів зразків. Дані, що свідчать про те, що комбінація неінвазивних зразків є порівняно з традиційними зразками шлункового аспірату або індукованими зразками мокротами, недостатні.
* Додаткові оперативні та якісні дослідження для визначення найкращого підходу до збору малоінвазивних зразків.
* Дослідження впровадження методу всмоктування для аспірату носоглотки, що підходить в умовах з низьким рівнем кваліфікації або з низьким рівнем ресурсів.
* Серйозні оперативні дослідження щодо використання калу як діагностичного зразка з точки зору інтеграції в звичайні діагностичні клінічні шляхи, визначення лабораторних протоколів, які успішно врівноважують простоту впровадження та діагностичну ефективність, а також вплив тестування калу на важливі для пацієнта результати. Існує нестача якісних досліджень, що визначають переваги дитини та сім’ї та прийнятність порівняльних діагностичних підходів.
* Визначення вдосконаленого референс стандарту, який точно визначає захворювання на ТБ у дітей та в олігобацилярних зразках, оскільки чутливість усіх доступних діагностичних засобів є недостатньою.
* Розробка нових інструментів для правильної діагностики більшої частки захворювань на ТБ у дітей. В ідеалі нові інструменти будуть швидкими, доступними, можливими та прийнятними для дітей та їхніх батьків.
* Порівняння різних тестів, включаючи Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra, щоб визначити, які тести (або стратегії) дають високу діагностичну точність. Краща структура дослідження – це така модель, у якій всі учасники отримують усі доступні діагностичні тести або випадково призначаються для отримання певного тесту. Дослідження повинні включати дітей та ВІЛ-позитивних людей. Майбутні дослідження повинні визнати занепокоєння, пов’язане з посівом як референс стандартом, а також розглянути шляхи вирішення цього обмеження.
* Розробка швидких діагностичних тестів на позалегеневий ТБ для проведення у місці лікування. Дослідницькі групи повинні зосередитися на розробці діагностичних тестів та стратегій, які використовують легко доступні клінічні зразки, такі як сеча, а не зразки, які потребують інвазивних процедур збору.
* Оперативні дослідження для забезпечення оптимального використання тестів в умовах за призначенням.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Підсумковий огляд змін у керівництві 2013 року та оновленому керівництві 2020 року** | | |
| **Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого та позалегеневого туберкульозу у дорослих та дітей. Оновлення політики (2013) *(11)*** | **Молекулярні аналізи, призначені в якості початкових тестів для діагностики легеневого та позалегеневого туберкульозу та резистентності до рифампіцину у дорослих та дітей: інформаційний лист. Оновлення політики (2020) *(12)*** | **Зміни** |
| Використання Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у дорослих та дітей  1. Xpert MTB/RIF слід використовувати замість звичайної мікроскопії, посіву та ТМЧ в якості первинного діагностичного тесту у дорослих людей, які підозрюються на наявність МЛС-ТБ або ВІЛ-асоційований ТБ (сильна рекомендація, висока якість доказових даних).  2. Xpert MTB/RIF слід використовувати замість звичайної мікроскопії, посіву та ТМЧ в якості первинного діагностичного тесту у дітей, які підозрюються на наявність МЛС-ТБ або ВІЛ-асоційованого ТБ (сильна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).  3. Xpert MTB/RIF може використовуватися замість звичайної мікроскопії та посіву в якості первинного діагностичного тесту у дорослих, які підозрюються на наявність ТБ (умовна рекомендація, що підтверджується ресурсами, висока якість доказових даних).  4. Xpert MTB/RIF може використовуватися замість звичайної мікроскопії та посіву в якості первинного діагностичного тесту у дітей, які підозрюються на наявність ТБ (умовна рекомендація, що підтверджується ресурсами, дуже низька якість доказових даних).  5. Xpert MTB/RIF може використовуватися в якості подальшого тесту на мікроскопію у дорослих людей, які підозрюються на ТБ, але без ризику виникнення МЛС-ТБ або ВІЛ-асоційованого ТБ, особливо коли необхідні подальші тестування для мазок-негативних зразків (умовна рекомендація, що підтверджує наслідки для ресурсів, висока якість доказових даних). | Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів для дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ  1. У дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ слід застосовувати Xpert MTB/RIF в якості первинного діагностичного тесту на виявлення ТБ та для виявлення резистентності до рифампіцину замість звичайної мікроскопії / посіву та ТМЧ (сильна рекомендація, висока якість доказових даних щодо точності тесту та помірна якість доказових даних щодо важливих для пацієнта результатів).  2. У дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ та без захворювання на ТБ в анамнезі (<5 років після закінчення лікування) або з віддаленим анамнезом лікування ТБ (>5 років з моменту закінчення лікування) слід використовувати Xpert Ultra в якості первинного діагностичного тесту для виявлення ТБ та резистентності до рифампіцину у мокротинні, а не мікроскопію мазка/бакпосів та фенотипічного ТМЧ (сильна рекомендація, висока якість доказових даних щодо точності тесту).  3. У дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ та захворюванням на ТБ в анамнезі із закінченням лікування протягом останніх 5 років можна використовувати Xpert Ultra в якості первинного діагностичного тесту для виявлення ТБ та резистентності до рифампіцину у мокротинні замість мікроскопії мазка / посіву та фенотипічного ТМЧ (умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту).  4. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ слід застосовувати Xpert MTB/RIF в якості первинного діагностичного тесту на ТБ замість мікроскопії мазка / посіву у мокротинні (помірна якість доказових даних щодо точності тесту), шлунковому аспіраті (низька достовірність доказів щодо точності тесту), аспіраті носоглотки (помірна якість доказових даних щодо точності тесту) або зразках калу (низька якість доказових даних щодо точності тесту) (сильна рекомендація).  5. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ слід застосовувати Xpert Ultra в якості первинного діагностичного тесту на виявлення ТБ замість мікроскопії мазка / посіву у мокротинні (низька якість доказових даних щодо точності тесту) та аспіраті носоглотки (дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту) (сильна рекомендація). | 1. Сильна рекомендація щодо застосування Xpert MTB/RIF як первинного тесту на виявлення ТБ та резистентності до рифампіцину у всіх дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ.  2. Xpert Ultra рекомендується до застосування в якості первинного тесту на ТБ та резистентність до рифампіцину у всіх дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ.  3. У дітей рекомендоване застосування Xpert MTB/RIF поширюється на шлунковий аспірат, носоглотковий аспірат та кал. Застосування Xpert Ultra поширюється на аспірат носоглотки. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого та позалегеневого туберкульозу у дорослих та дітей. Оновлення політики (2013) *(11)*** | **Молекулярні аналізи, призначені в якості початкових тестів для діагностики легеневого та позалегеневого туберкульозу та резистентності до рифампіцину у дорослих та дітей: інформаційний лист. Оновлення політики (2020) *(12)*** | **Зміни** |
| Використання Xpert MTB/RIF для діагностики позалегеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у дорослих та дітей  1. Xpert MTB/RIF слід використовувати на перевагу звичайній мікроскопії та посіву в якості первинного діагностичного тесту у зразках СМР у пацієнтів, які підозрюються на туберкульозний менінгіт (сильна рекомендація з огляду на терміновість швидкої діагностики, дуже низька якість доказових даних).  2. Xpert MTB/RIF може використовуватися в якості замісного тесту у звичайній практиці (в тому числі звичайна мікроскопія, посів чи гістопатологія) для тестування конкретних зразків, взятих не з дихальних шляхів (лімфатичні вузли та інші тканини) у пацієнтів, які підозрюються на позалегеневий ТБ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). | Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів для дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ  1. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra слід застосовувати у СМР в якості первинного діагностичного тесту на туберкульозний менінгіт (сильна рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF, низька якість доказових даних для Xpert Ultra).  2. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ Xpert MTB/RIF може використовуватися в аспіраті лімфатичних вузлів, біопсії лімфатичних вузлів, плевральної рідини, перитонеальній рідині, перикардіальній рідині, синовіальній рідині або зразках сечі в якості первинного діагностичного тесту для відповідних форм позалегеневого ТБ (умовна рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту у плевральній рідині; низька для аспірату лімфатичних вузлів, шлункової рідини, синовіальної рідини, сечі; дуже низька для біопсії перикарда, лімфатичних вузлів).  3. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого туберкульозу Xpert Ultra може застосовуватися в аспіраті та біопсії лімфатичних вузлів в якості первинного діагностичного тесту (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).  4. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ слід застосовувати Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra для виявлення резистентності до рифампіцину замість посіву або ТМЧ (сильна рекомендація, висока якість доказових даних щодо точності тесту на Xpert MTB/RIF, низька якість доказових даних для Xpert Ultra).  5. У ВІЛ-позитивних дорослих та дітей з ознаками та симптомами дисемінованого ТБ Xpert MTB/RIF може використовуватися у крові в якості діагностичного тесту на дисемінований ТБ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту). | 1. Підвищена якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF при використанні у СМР в якості первинного діагностичного тесту на туберкульозний менінгіт.  2. Висока якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert Ultra при використанні у СМР в якості первинного діагностичного тесту на туберкульозний менінгіт.  3. Використання Xpert MTB/RIF в аспіраті лімфатичних вузлів, біопсії лімфатичних вузлів, плевральній рідині, перитонеальній рідині, перикардіальній рідині, синовіальній рідині або зразках сечі в якості первинного діагностичного тесту на відповідну форму позалегеневого ТБ.  4. Використання Xpert Ultra в аспіраті лімфатичних вузлів, біопсії лімфатичних вузлів в якості первинного діагностичного тесту на відповідну форму позалегеневого ТБ.  5. Використання Xpert Ultra для виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ.  6. Використання Xpert MTB/RIF у крові для діагностики дисемінованого ТБ. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого та позалегеневого туберкульозу у дорослих та дітей. Оновлення політики (2013) *(11)*** | **Молекулярні аналізи, призначені в якості початкових тестів для діагностики легеневого та позалегеневого туберкульозу та резистентності до рифампіцину у дорослих та дітей: інформаційний лист. Оновлення політики (2020) *(12)*** | **Зміни** |
|  | Повторне тестування Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ  1. У дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які мають позитивні результати первинного тесту Xpert Ultra, повторне тестування з Ultra застосовувати не можна (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту).  2. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах зі ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту нижче 5% та негативним результатом Xpert MTB/RIF при початковому тесті повторне тестування з Xpert MTB/RIF у мокротинні, шлунковій рідині, аспіраті носоглотки чи калі не застосовується (умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту у мокротинні і дуже низька для інших видів зразків).  3. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах зі ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту 5% та більше та негативним результатом Xpert MTB/RIF при первинному тесті може застосовуватися повторне тестування з Xpert MTB/RIF (за результатами двох тестів) у мокротинні, шлунковій рідині, аспіраті носоглотки чи калі (умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту у мокротинні і дуже низька для інших видів зразків).  4. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах зі ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту нижче 5% та негативним результатом Xpert Ultra при первинному тесті повторне тестування з Xpert Ultra у мокротинні або аспіраті носоглотки застосовувати не можна (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту).  5. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах зі ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту 5% або більше та негативним результатом Xpert Ultra при першому тестуванні повторний один тест Xpert Ultra (загалом два тести) може використовуватися у зразках мокротиння та аспіраті носоглотки (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту). | 1. Не рекомендується повторне застосування Xpert Ultra дорослим, у яких при первинному тестуванні Xpert Ultra було отримано позитивний результат.  2. Не рекомендується повторне застосування Xpert MTB/RIF дітям в умовах низького рівня поширеності захворюваності.  3. Рекомендовано повторне застосування Xpert MTB/RIF у дітей в умовах високого рівня поширеності захворюваності у зразках мокротиння, шлункової рідини, аспіраті носоглотки та калі.  4. Рекомендовано повторне застосування Xpert Ultra дітям в умовах як низького, так і високого рівня поширеності захворюваності у зразках мокротиння та аспіраті носоглотки. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого та позалегеневого туберкульозу у дорослих та дітей. Оновлення політики (2013) *(11)*** | **Молекулярні аналізи, призначені в якості початкових тестів для діагностики легеневого та позалегеневого туберкульозу та резистентності до рифампіцину у дорослих та дітей: інформаційний лист. Оновлення політики (2020) *(12)*** | **Зміни** |
|  | Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів на легеневий ТБ серед загальної популяції дорослих, дорослих з ознаками та симптомами ТБ або рентгенограмою грудної клітки з патологіями легень, або обома  1. Серед загальної популяції дорослих, які мали ознаки або симптоми ТБ, або на рентгенографії органів грудної клітки яких спостерігається патологія легенів, або обидва варіанти, Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra можуть замінити культуральний тест, який робиться в якості первинного тесту на легеневий ТБ (умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF та помірна якість доказових даних для Xpert Ultra).  2. Серед загальної популяції дорослих, які мали або позитивний скрин симптомів ТБ, на рентгенографії грудної клітки яких спостерігається патологія легень, або і тим, і тим, може бути використаний один тест Xpert Ultra, а не два тести Xpert Ultra в якості первинного тесту на легеневий ТБ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту). | Умовна рекомендація щодо використання Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra для індивідуального ведення випадків у осіб з рентгенологічними патологіями (але не в обстеженнях, що оцінюють тягар хвороби). |
| СМР: спинномозкова рідина; ТМЧ: тест медикаментозної чутливості; ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; MЛС-TБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю; ТБ: туберкульоз. | | |

**Тести Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx assays**

Нові молекулярні аналізи – тести Truenat MTB, MTB Plus і MTB-RIF Dx (Molbio Diagnostics, Гоа, Індія), далі – Truenat – були розроблені в Індії і можуть використовуватися на тому ж рівні системи охорони здоров’я, що і Xpert MTB/RIF. З усіх вищезазначених аналізів MTB і MTB Plus використовуються в якості первинних діагностичних тестів на ТБ, тоді як MTB-RIF Dx використовується як контрольний тест для виявлення резистентності до рифампіцину для тих, хто має позитивні результати первинних тестів Truenat. Фонд інноваційної діагностики (FIND) та центр співпраці ВООЗ з оцінки нових діагностичних технологій здійснюють багатоцентрові міжнародні оцінки параметрів цільового використання. Враховуючи схожість експлуатаційних характеристик для Xpert MTB/RIF та Truenat, результати дослідження Truenat були розглянуті в рамках того самого засідання Групи з розробки керівництва (ГРН).

**Рекомендації**

***Рекомендації щодо Truenat MTB, MTB Plus та Truenat MTB-RIF Dx у дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ***

|  |
| --- |
| 1. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в якості первинного діагностичного тесту на ТБ може використовуватися Truenat MTB або MTB Plus, а не мікроскопія мазка/посів. *(Умовна рекомендація, середня якість доказових даних щодо точності тесту)*  2. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу та позитивним результатом Truenat MTB або MTB Plus в якості первинного тесту на резистентність до рифампіцину може використовуватися Truenat MTB-RIF Dx, а не посів та фенотипічний ТМЧ: *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)* |

**Примітки**

**Щодо рекомендації 1:** Рекомендація стосується пацієнтів, які мають негативний мазок. Щодо використання цих аналізів у ЛЖВ існує певна невизначеність. У пацієнтів, чий мазок виявився негативним, чутливість нижча, ніж у всіх інших пацієнтів. Непрямі дані про точність тесту у пацієнтів з негативними мазками (враховуючи відсутність даних про ЛЖВ для цієї версії Truenat) дали змогу екстраполювати цю рекомендацію на ЛЖВ. Однак визначеність даних щодо точності тесту необхідно зменшити для врахування додаткової опосередкованості. Якщо йдеться про дітей, то не було даних про оцінку точності тесту в різних зразках, і не було достатньо опосередкованих даних для екстраполяції на зразки, відмінні від мокротиння. Ця рекомендація екстраполюється на дітей, у яких в якості зразка бралося мокротиння, хоча очікується, що аналізи у дітей будуть менш чутливими.

**Щодо рекомендації 2:** Truenat – це контрольний (двоетапний) тест на резистентність до рифампіцину. Отже, рекомендація щодо Truenat MTB-RIF Dx застосовується лише для пацієнтів з позитивними результатами Truenat MTB або MTB Plus.

**Описи тестів**

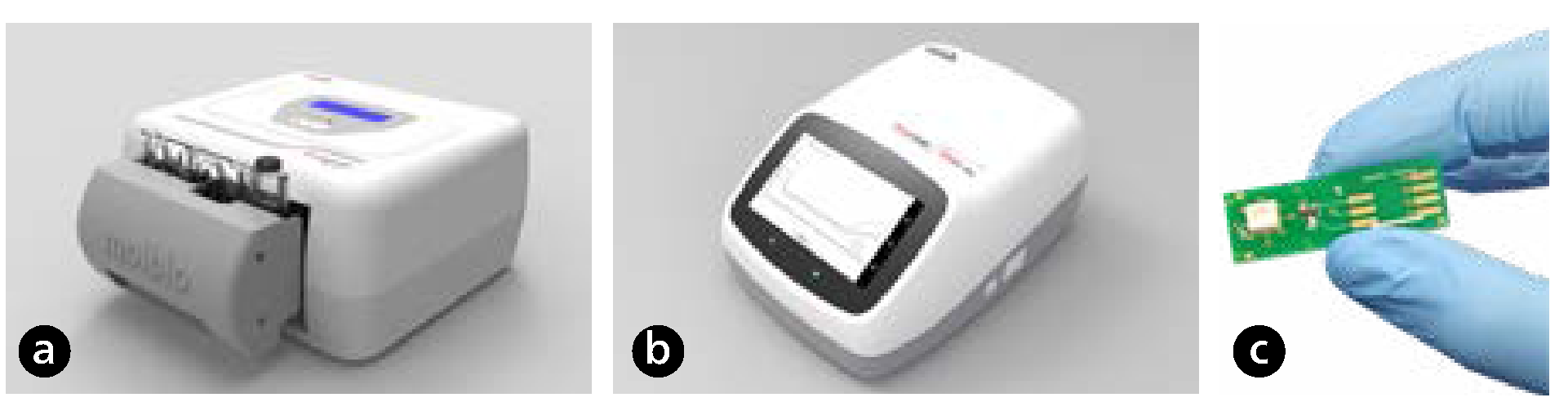
Нові молекулярні аналізи, тести Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx, розроблені в Індії, можуть використовуватися на тому ж рівні системи охорони здоров’я, що і Xpert MTB/RIF. Ця політика спрямована на такі пристрої Molbio та діагностичні тести *(13):*

* Система екстракції ДНК Trueprep Auto;
* Мікро-ПЛР аналізатори Truelab DuoDx та Truelab QuattroDx;
* Чип Truelab MTB;
* Чип Truelab MTB Plus; і
* Чип Truelab MTB-RIF Dx.

Тести Truenat MTB і MTB Plus та контрольний аналіз для виявлення резистентності до рифампіцину (Truenat MTB-RIF Dx) (Molbio Diagnostics, Індія) використовують мікрокристалічну рентгенографію в реальному часі для виявлення *M. tuberculosis* та вибраної резистентності до рифампіцину у ДНК, вилученій із зразка мокротиння пацієнта (Рис. 2.1.3). Для аналізів використовуються автоматизовані пристрої, що працюють на батареях, для екстракції, ампліфікації та підтвердження наявності специфічних локусів геномної ДНК, що дозволяє швидко діагностувати туберкульозні інфекції з мінімальним втручанням користувача. Ці пристрої призначені для експлуатації у периферійних лабораторіях з мінімальною інфраструктурою, а технічні працівники, які мають лише мінімальну підготовку, можуть легко проводити ці тести на регулярній основі у своїх закладах та повідомляти результати менше ніж за 1 годину. Більше того, за допомогою цих пристроїв тестування на ПЛР можна також розпочати на місцевому рівні, у центрі.

Якщо результат аналізу Truenat MTB позитивний, то користувач може потім взяти іншу аліквоту екстрагованої ДНК і провести тест MTB-RIF Dx, щоб виявити наявність вибраних мутацій, пов’язаних із резистентністю до рифампіцину. Діагностична ефективність цих тестів раніше оцінювалася в центрах мікроскопії в Індії *(13)*, але для підтвердження результатів аналізу необхідна більш детальна оцінка експлуатаційних характеристик та прийнятності технології в передбачуваних умовах використання.

**Рис. 2.1.3. Обладнання Molbio для запуску тестів Truenat MTB, MTB Plus і MTB-RIF Dx: (а) Інструмент Trueprep для підготовки зразків; (б) інструмент ПЛР у реальному часі Truelab Uno Dx для проведення тестів та (в) чип для ПЛР у реальному часі.**



ПЛР: полімеразна ланцюгова реакція.

Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Molbio Diagnostics», © 2021. Усі права захищені.

**Обґрунтування та дані**

Дані про використання систем Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx були сформовані багатосторонніми міжнародними оцінками в умовах цільового використання, реалізованих FIND.

Питання щодо кількості населення, заходів, порівняння, результату (PICO) були розроблені, щоб створити основу для пошуку, зберігання та аналізу даних.

**Вставка 2.1.2. Питання та підпитання PICO**

**PICO 1: Чи слід застосовувати Molbio Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx серед людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ у лікувальних закладах в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину?**

1.1 Яка діагностична точність Truenat MTB для діагностики легеневого ТБ у дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?

1.2 Яка діагностична точність Truenat MTB Plus для діагностики легеневого ТБ у дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?

1.3 Яка діагностична точність Truenat MTB-RIF Dx для діагностики резистентності до рифампіцину у дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?

**Додаткові питання**

1. Якими є порівняльні витрати, доступність та співвідношення витрати / ефективність щодо впровадження систем Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx?

2. Чи є наслідки щодо доцільності, доступності, рівності можливостей для пацієнтів та стосовно забезпечення прав людини від впровадження систем Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx?

Оціночне дослідження Truenat проводилося у 19 клінічних центрів (на базі кожного функціонує центр проведення мікроскопічних досліджень) та семи референс лабораторій у чотирьох країнах. Діагностичну точність аналізів оцінювали при їхньому проведенні у призначених для цього умовах (тобто в центрах проведення мікроскопічних досліджень) у порівнянні з результатами мікробіологічного аналізу (культурального підтвердження) в якості референс стандарту. В рамках цієї оцінки показники аналізу Truenat також порівнювалися з результатами Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra, отриманих на тих же зразках в референс лабораторіях.

Якість доказових даних оцінювалася послідовно за допомогою питань PICO і з використанням підходу оцінки рекомендацій «Градації з оцінки, розробки та ранжування рекомендацій» (GRADE), який дає загальну оцінку якості (або визначеності) доказів та основу для перетворення даних у рекомендації. Якість доказових даних оцінюється як висока, середня, низька або дуже низька. Ці чотири категорії «передбачають градієнт довіри до оцінок» *(10)*.У підході GRADE, навіть якщо дослідження точності діагностики несуть функцію спостереження, вони починаються як доказові дані.

Щонайменше два автори оглядів незалежно один від одного провели якісну оцінку точності діагностичних досліджень-2 (QUADAS). Будь-які незгоди були вирішені шляхом обговорення або консультацій з третім автором рецензії.

Синтез даних був структурований за заздалегідь заданим списком питань PICO. Деталі досліджень, включених до поточного аналізу, наведені у **Вебдодатку 1.2** «Тести Truenat MTB,

MTB Plus і MTB-RIF Dx». Огляд результатів та даних щодо оцінки якості доказових даних доступний у **Вебдодатку 2.2** «Профілі GRADE тестів Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx».

**PICO 7: Чи слід застосовувати Molbio Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx серед людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ у лікувальних закладах в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину?**

***6.4. Яка діагностична точність Truenat MTB для діагностики легеневого ТБ у дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?***

Дані щодо використання тестів Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx для діагностики легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у дорослих були отримані завдяки багатоцентровому проспективному клінічному дослідженню, проведеному FIND. Дослідження проводилося у 19 клінічних центрах (на базі кожного функціонує центр проведення мікроскопічних досліджень) та семи референс лабораторій у чотирьох країнах. Метою було визначити діагностичну точність аналізів Truenat при їхньому проведенні у призначених для цього умовах (тобто у центрах проведення мікроскопічних досліджень) у порівнянні з результатами мікробіологічного аналізу (культурального підтвердження) в якості референс стандарту. Ефективність тестів Truenat також порівнювалася при рівних умовах (на тих самих зразках) з Xpert або Ultra у референс лабораторіях як частина цієї оцінки. Усі центри проводили аналіз Xpert, за винятком лабораторій у Перу, які проводили аналіз Ultra. В аналізі для Truenat MTB повідомлялося про результати для 1336 учасників. Серйозне занепокоєння висловлювалося з приводу неточності та неузгодженості доказів, пов’язаних з чутливістю. В цілому визначеність даних була визнана низькою для чутливості, але високою для специфічності.

***6.5. Яка діагностична точність Truenat MTB Plus для діагностики легеневого ТБ у дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?***

В аналізі для Truenat MTB Plus повідомлялося про результати для 1336 учасників. Висловлювались серйозні занепокоєння щодо неточності стосовно чутливості, пов’язаної з невеликою кількістю учасників, які брали участь в аналізі. В цілому визначеність даних була визнана низькою для чутливості та високою для специфічності.

***6.6. Яка діагностична точність Truenat MTB-RIF Dx для діагностики резистентності до рифампіцину у дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?***

При проведенні аналізу застосування тесту Truenat MTB-RIF Dx повідомлялося про результати для 186 учасників. Для чутливості були серйозні побоювання щодо опосередкованості (Індія та Перу надали більшість даних для визначення резистентності до рифампіцину) та неузгодженості (змінні оцінки чутливості: 100% для Перу на основі семи зразків, резистентних до рифампіцину; 100% для Ефіопії на основі одного зразка, резистентного до рифампіцину; 100% для Папуа-Нової Гвінеї на основі одного зразка, резистентного до рифампіцину; і 81% для Індії на основі 42 зразків, резистентних до рифампіцину). Ці результати можуть не застосовуватися до інших параметрів. Крім того, дуже точні занепокоєння були висловлені з приводу неточності через невелику кількість учасників, які брали участь у цьому аналізі. В цілому визначеність даних була визнана дуже низькою для чутливості. Висловлювались серйозні занепокоєння щодо опосередкованості щодо специфічності, пов’язаної з низькою кількістю випадків, резистентних до рифампіцину, та тим, що більшість із них походили з Індії та Перу.

**Вебдодаток 4.7:** Звіт про діагностичну точність аналізів на туберкульоз та резистентність до рифампіцину Molbio Truenat в умовах цільового використання.

**Ефективність молекулярних аналізів**

**Таблиця 2.1.19. PICO 1: Яка діагностична точність Molbio Truenat MTB щодо виявлення легеневого ТБ у дорослих у порівнянні з МРС?**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 30%** |
| **Truenat MTB щодо виявлення ЛТБ, МРС** | Se: 0,73 | 1 (258) | Помірна | ІП: 18/ХН: 7 | ІП: 73/ХН: 27 | ІП: 220/ХН: 80 |
| Sp: 0,98 | 1 (1078) | Висока | ІН: 957 / ХП: 18 | ІН: 884 / ХП: 16 | ІН: 687 / ХП: 13 |
| **Truenat MTB щодо виявлення ЛТБ, у SS+, MЕСa** | Se: 0,92 | 1 (174) | Помірна | ІП: 23/ХН: 2 | ІП: 92/ХН: 8 | ІП: 276/ХН: 24 |
| **Truenat MTB щодо виявлення ЛТБ, у SS–, МРС** | Se: 0,39 | 1 (84) | Низькі | ІП: 10/ХН: 15 | ІП: 39/ХН: 61 | ІП: 117/ХН: 183 |
| Sp: 0,98 | 1 (1078) | Висока | ІН: 955 / ХП: 20 | ІН: 881 / ХП: 19 | ІН: 685 / ХП: 15 |

ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий ТБ; Se: чутливість; Sp: специфічність; SS–: мазок мокротиння негативний; SS+: мазок мокротиння позитивний; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

a Метааналіз на специфічність був неможливий через мінливість даних.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.20. PICO 2: Яка діагностична точність Molbio Truenat MTB Plus щодо виявлення легеневого ТБ у дорослих у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 30%** |
| Truenat MTB Plus щодо виявлення ЛТБ, МРС | Se: 0,80 | 1 (258) | Помірна | ІП: 20/ХН: 5 | ІП: 80/ХН: 20 | ІП: 239/ХН: 61 |
| Sp: 0,96 | 1 (1078) | Висока | ІН: 940 / ХП: 25 | ІН: 868 / ХП: 32 | ІН: 675 / ХП: 25 |
| Truenat MTB Plus щодо виявлення ЛТБ, у SS+ МРС | Sp: 0,96 | 1 (176) | Помірна | ІП: 24/ХН: 1 | ІП: 96/ХН: 4 | ІП: 288/ХН: 12 |
| Truenat MTB Plus щодо виявлення ЛТБ у SS–, МРС | Se: 0,46 | 1 (84) | Низькі | ІП: 12/ХН: 13 | ІП: 47/ХН: 53 | ІП: 142/ХН: 158 |
| Sp: 0,97 | 1 (1078) | Висока | ІН: 940 / ХП: 35 | ІН: 868 / ХП: 32 | ІН: 675 / ХП: 25 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий ТБ; Se: чутливість; Sp: специфічність; SS–: мазок мокротиння негативний; SS+: мазок мокротиння позитивний; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.21. PICO 3: Яка діагностична точність Molbio Truenat MTB RIF Dx щодо виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 2%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 15%** |
| Truenat MTB-RIF Dx для Риф | Se: 0,84 | 1 (51) | Дуже низька | ІП: 17/ХН: 3 | ІП: 84/ХН: 16 | ІП: 126/ХН: 24 |
| Sp: 0,97 | 1 (258) | Помірна | ІН: 954 / ХП: 26 | ІН: 876 / ХП: 24 | ІН: 827 / ХП: 23 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Риф: резистентність до рифампіцину; Se: чутливість; Sp: специфічність; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

**Аналіз співвідношення витрати / ефективність**

У цьому розділі йдеться про наступне додаткове питання:

***Якими є порівняльні витрати, доступність та співвідношення витрати / ефективність щодо впровадження систем Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx?***

Було проведено систематичний огляд, основною метою якого стало проведення економічних оцінок молекулярних тестів для діагностики активної форми туберкульозу, зокрема новий тест Molbio Truenat MTB. Мета цього огляду полягала в узагальненні поточних економічних даних та подальшому розумінні витрат, співвідношення витрати / ефективність та доступності цих молекулярних тестів для діагностики ТБ.

Було виявлено лише одне дослідження, що оцінювало економічну ефективність Molbio’s Truenat MTB. Це дослідження свідчить про те, що Truenat MTB, ймовірно, буде економічно ефективним, якщо його застосовувати у клінічних умовах в Індії. Однак дослідження спирається на кілька важливих припущень моделювання, зокрема вдосконалення прив’язки до пунктів надання допомоги та збільшення випадків початку лікування; ці припущення слід оцінювати під час дослідження ефективності в умовах клінічної практики (як це було зроблено для впровадження Xpert MTB/RIF у Південно-Африканській Республіці).

Слід застосовувати обережність при узагальненні економічної ефективності та економічних оцінок у різних умовах. Необхідно враховувати місцеві умови та параметри впровадження, а місцеві дослідження щодо впровадження можуть бути корисними для оцінки можливого впливу на пошук випадків, довгострокові результати та співвідношення витрати / ефективність.

Детальніше про економічну доцільність застосування систем Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF див. у Вебдодатку 4.5: Систематичний огляд літератури стосовно економічних даних для молекулярних аналізів, призначених в якості первинних тестів діагностики легеневого та позалегеневого ТБ у дорослих та дітей.

**Перспективи тестування**

У цьому розділі йдеться про наступне питання:

***Чи є наслідки щодо ціннісності, доцільності, доступності, рівності можливостей для пацієнтів та стосовно забезпечення прав людини від впровадження систем Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx?***

Наявні результати якісного дослідження ґрунтувалися на результатах тестів Xpert MTB/RIF та Xpert MTB/RIF Ultra, головним чином для дослідження ефективності для пацієнтів та отримання інформації регуляторними органами (див. розділ «Перспектива тестування Xpert MTB/RIF та Xpert MTB/RIF Ultra», стор. 49 вище). Якщо в основному якісні дані щодо Xpert MTB/RIF та Xpert MTB/RIF Ultra були оцінені як застосовні до тестів Truenat, то при узагальненні висновків слід бути обережними, оскільки це специфічні характеристики технології, тобто точність діагностики та використання в певних популяціях пацієнтів можуть різнитись. Крім того, особливості ланцюжка поставок та обслуговування, що мають значення для персоналу/керівників програми, також можуть різнитись. Загалом, слід бути обережним під час узагальнення результатів у різних умовах. Спроба впровадження Truenat надала інформацію з точки зору працівників лабораторій щодо використання тесту. Результати випробування показали, що зазвичай для персоналу лабораторії цей тест був прийнятним та здійсненним, хоча деякі працівники відзначили, що тести є новими і складнішими для проведення у порівнянні з Xpert MTB/RIF.

Детальніше про якісну оцінку систем Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx див. у **Вебдодатку 4.7**: Звіт про діагностичну точність аналізів на туберкульоз та резистентність до рифампіцину тесту Molbio Truenat в умовах цільового використання.

**Пріоритети наукових досліджень**

* Оперативні дослідження для забезпечення оптимального використання тестів в умовах за призначенням.
* Оцінка діагностичної точності Truenat (MTB, MTB Plus та MTB-RIF) у конкретних групах пацієнтів, таких як ЛЖВ, колишні хворі на легеневий або позалегеневий ТБ серед дорослих та дітей.

**Автоматизовані ТАНК помірної складності для виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду НОВИЙ**

З розвитком та впровадженням у країнах нових технологій швидке виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину стає все більш доступним. Однак з’явилося також відносно високий тягар туберкульозу, резистентного до ізоніазидів, сприйнятливого до рифампіцину, який часто не діагностується. За оцінками, у всьому світі туберкульоз, резистентний до ізоніазидів, сприйнятливий до рифампіцину, зустрічається у 13,1% (95% довірчий інтервал [ДІ]: 9,9–16,9%) нових випадків та 17,4% (95% ДІ: 0,5-54,0%) раніше пролікованих випадків *(1).*

На ринку з’явився новий клас технологій, який потенціально може усунути цю прогалину. Декілька виробників розробили автоматизовані ТАНК помірної складності для виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду на високопродуктивних платформах для використання в лабораторіях. Тести, що належать до цього класу, дозволяють проводити тестування швидше та з меншими складнощами, ніж тести медикаментозної чутливості на основі фенотипічних культур (ТМЧ) та лінійні зонд-аналізи (LPA). Їхня перевага полягає в тому, що після етапу підготовки зразка вони значною мірою автоматизовані. Автоматизовані ТАНК помірної складності можуть використовуватися як початкові тести для виявлення туберкульозу та резистентності до обох протитуберкульозних препаратів першого ряду одночасно (рифампіцину та ізоніазиду). Вони забезпечують можливість швидкого надання точних результатів (що важливо для пацієнтів) та ефективності тестування, коли щодня потрібно проводити великі обсяги тестів (що важливо для програм). Отже, ці технології підходять для регіонів з високою щільністю населення та системою передачі зразків для проведення швидких тестів.

|  |
| --- |
| **Рекомендація** |
| У людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу для виявлення легеневого туберкульозу, а також резистентності до рифампіцину та ізоніазиду, можуть використовуватися автоматизовані ТАНК помірної складності у дихальних пробах, а не культуральні та фенотипічні ТМЧ. Умовна рекомендація, середня якість доказових даних щодо діагностичної точності) |

Для цієї рекомендації слід врахувати кілька підгруп:

• Рекомендація базується на даних діагностичної точності у дихальних пробах дорослих з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу.

* Рекомендація стосується людей, які живуть з ВІЛ (дослідження включали різну частку таких осіб); результати аналізу зразків з негативним мазком були переглянуті, але вони були доступні лише для виявлення туберкульозу, а не резистентності до рифампіцину та ізоніазиду, а дані, стратифіковані за ВІЛ-статусом, були недоступні.
* Рекомендація стосується підлітків та дітей, виведена на основі узагальнення даних дорослих; підвищена частота невизначених результатів може бути виявлена при олігобацилярному туберкульозі у дітей.
* Огляд не враховував екстраполяцію результату для використання у людей із позалегеневим туберкульозом та тестування на зразки, представлені не мокротинням, оскільки дані про діагностичну точність технології у класі зразків, представлених не мокротинням, були обмежені.

**Описи тестів**

Тест *Abbott Molecular* має два ТАНК для виявлення туберкульозу, один для виявлення мікобактерій туберкульозу (*Mtb*) (тест RealTime MTB), а також для виявлення резистентності як до рифампіцину, так і до ізоніазиду (RealTime MTB RIF/INH). Виявлення туберкульозу проводиться на основі генетичного елемента IS6110 та pab-гена. Тест на резистентність до рифампіцину та ізоніазиду використовує вісім зондів з міткою барвником для виявлення варіантів на ділянці, що визначає резистентність до рифампіцину (RRDR) гена *rpoB*, та чотири зонди для виявлення резистентності до ізоніазидів, з двома зондами кожен для генів katG та *inhA*. Компанія заявляє про межу виявлення (LoD) 17 КУО/мл для аналізу MTB RealTime та 60 колонієутворюючих одиниць (КУО)/мл для тесту RealTime RIF/INH *(14–16)*. Тест проводиться на платформі m2000, m2000sp для автоматичної екстракції ДНК та m2000rt для ПЛР у реальному часі.

**Рис. 2.1.4. Обладнання Abbott: (а) система m2000sp RealTime і (б) комплект реактивів RealTime MTB Amplification**



Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Abbott Molecular», © 2021. Усі права захищені.

Becton Dickinson (BD) пропонує мультиплексовану ПЛР у реальному часі (BD MAX ™ MDR-TB) ТАНК для виявлення *Mtb* та резистентності як до рифампіцину, так і до ізоніазиду. Тест проводиться на платформі, яка використовує 5-колірне визначення *(14)*. Для виявлення *Mtb* цей

тест проводиться на основі багатокопійних геномних елементів IS6110 та IS1081, а також однокопійної геномної цілі. Щоб виявити резистентність до рифампіцину тест спрямований на кодони RRDR 507–533 номенклатури Escherichia coli (номенклатура 426–452 *Mtb*) гена *rpoB*; для виявлення резистентності до ізоніазиду тест націлений як на промоторну область *inhA*, так і на кодон 315 гена *katG*. LoD, про який повідомила компанія, становить 0,5 КУО/мл для виявлення *Mtb* та 6 КУО/мл для виявлення резистентності. Тест виконується на платформі BD MAX з автоматичною екстракцією ДНК та проведенням ПЛР у реальному часі.

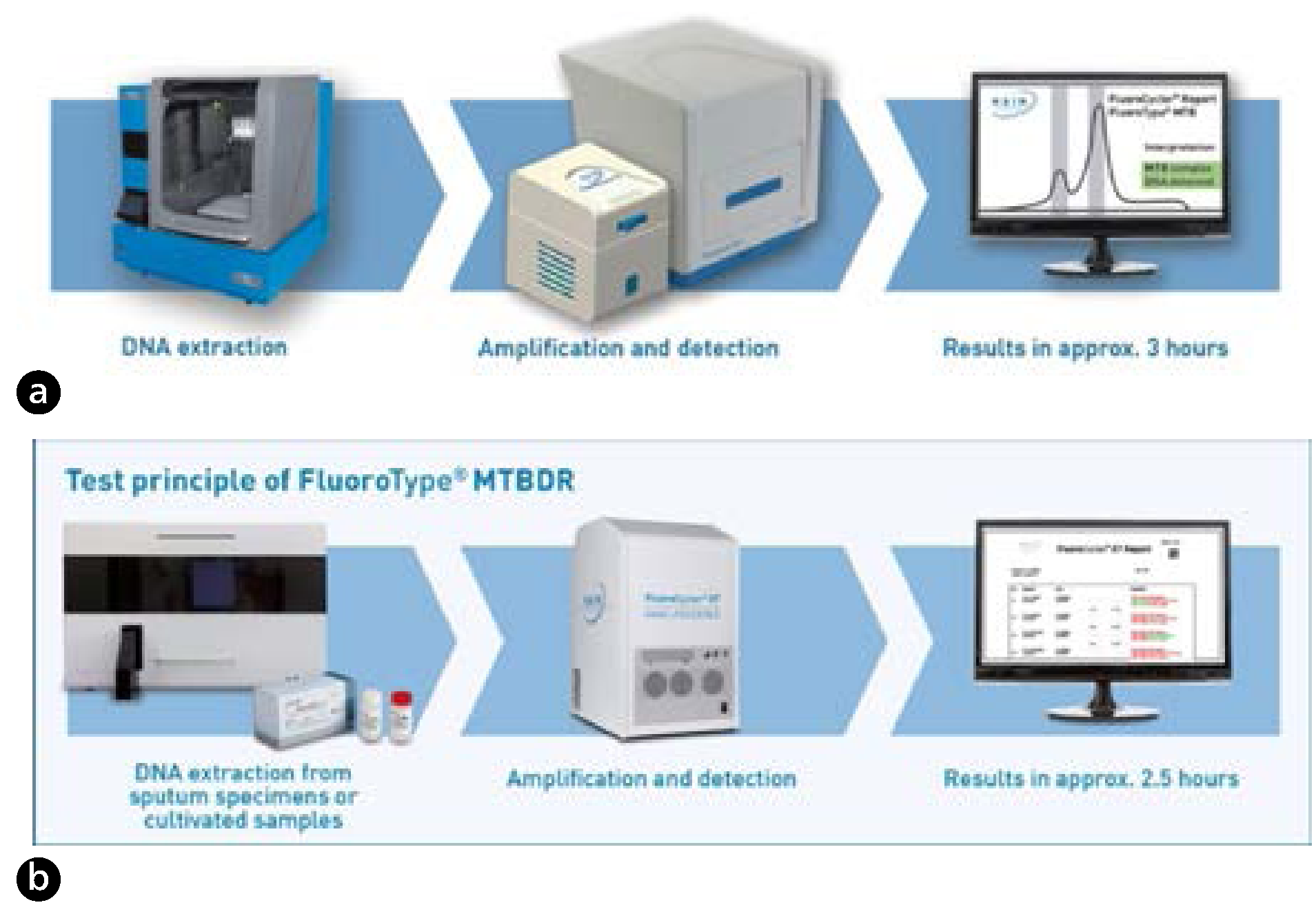
**Рис. 2.1.5. Обладнання Becton Dickinson: (a) система BD MAX™ та (b) картриджі BD MAX PCR**



Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Becton Dickinson», © 2021. Усі права захищені.

Компанія «Bruker-Hain Diagnostics» пропонує два ТАНК у режимі реального часу: FluoroType® MTB, який призначений для виявлення *Mtb*, і FluoroType MTBDR, який призначений для виявлення *Mtb* та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду. Ці платформи повністю незалежні від платформ MTBDR GenoType. Тест MTBDR типу FluoroType використовує асиметричну надлишкову ПЛР та зонди з / без освітлення. Гени -мішені – це гени *rpoB* для виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину, а також промотору *inhA* та гена *katG* для виявлення резистентності до ізоніазидів. LoD, про який повідомила компанія, становить 15 КУО/мл для тесту FluoroType MTB та 20 КУО/мл для тесту FluoroType MTBDR (14, 17, 18). Для екстракції ДНК вручну (FluoroLyse ) та в автоматизованому режимі (GenoXtract) доступні варіанти. Платформи, що використовуються для ампліфікації та виявлення, – це FluoroCycler® для аналізу MTB та FluoroCycler XT для аналізу MTBDR.

**Рис. 2.1.6. Принципи тесту (а) MTB FluoroType® та (b) MTBDR® FluoroType®**



Екстракція ДНК із зразків мокротиння або культивованих зразків

Результати доступні приблизно за 2,5 години

Результати доступні приблизно за 3 години

Екстракція ДНК

Принцип тесту FluroType®MTBDR

Ампліфікація та виявлення

Ампліфікація та виявлення

Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Bruker-Hain Diagnostics», © 2021. Усі права захищені.

Компанія «Roche Diagnostics» (Roche) пропонує два ТАНК: cobas ® MTB для виявлення *Mtb*, а також cobas® MTB-RIF/INH для виявлення медикаментозної резистентності (до рифампіцину та ізоніазиду) *(14)*. Тест cobas MTB виявляє як 16S рибосомну РНК (рРНК), так і гени esx як гени-мішені для виявлення *Mtb*. LoD, про який повідомила компанія для цього тесту, становив 7,6–8,8 КУО/мл. Резистентність до рифампіцину визначається на RRDR, а резистентність до ізоніазиду – із використанням ділянки промотору *inhA* та гена *katG*. Тести проводяться із використанням систем cobas 6800/8800, з автоматичною екстракцією ДНК та проведенням ПЛР у реальному часі.

**Рисунок 2.1.7. Обладнання Roche (a) система cobas® 6800 або 8800 та (b) контрольний набір cobas® MTB Positive**



Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Roche Diagnostics», © 2021. Усі права захищені.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.22. Геномні регіони *мікобактерій*, на які спрямовані різні тести для виявлення туберкульозу, включені в оцінку** | | |
| **Тест** | **МТБК-мішень** | **Мультикопія** |
| Abbott RealTime MTB | *Pab,* IS*6110* | Так |
| BD MAX™ МЛС-ТБ | IS*6110,* IS*1081* | Так |
| Hain FluoroType® MTBDR | *rpoB* | Ні |
| Roche cobas® MTB | 16S рРНК, *esxJ, esxK, esxM, esxP, esxW* | Ні; 6 однокопійних мішеней |
| MTБК: Мікобактерії туберкульозного комплексу, рРНК: рибосомна рибонуклеїнова кислота; ТБ: туберкульоз. | | |

У класі помірної складності автоматизований тест – це тест, що пропонує (а) автоматизовану екстракцію ДНК, (б) автоматизовану підготовку ПЛР та (в) автоматизовану інтерпретацію результатів, без кроків піпетування або лише з одним кроком піпетування між етапами (а) та (с). Ці автоматизовані тести можуть вимагати початкового етапу обробки зразка вручну, перш ніж досліджуваний матеріал буде переданий у пробірку для обробки зразків. Випробування в категорії помірної складності вимагає наявності медичних лабораторій з прийнятими заходами біобезпеки та спеціальним обладнанням; вони також потребують добре навченого, кваліфікованого та професійного персоналу лабораторії для проведення тестувань та необхідного обслуговування обладнання.

**Обґрунтування та дані**

У своїй Глобальній програмі боротьби з туберкульозом ВООЗ ініціювала оновлення настанов та запровадила систематичний огляд використання автоматизованих ТАНК помірної складності для виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду у людей із ознаками та симптомами туберкульозу

Питання щодо кількості населення, заходів, порівняння, результату (PICO) були розроблені, щоб створити основу для пошуку, зберігання та аналізу даних.

1. Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК помірної складності у дихальних пробах у людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу для виявлення легеневого туберкульозу, та які його переваги порівняно з культуральним посівом?
2. Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК помірної складності у дихальних пробах у людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу для виявлення резистентності до рифампіцину, та які його переваги порівняно з фенотипічним ТМЧ на основі культурального посіву?
3. Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК помірної складності у дихальних пробах у людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу для виявлення резистентності до ізоніазиду, та які його переваги порівняно з фенотипічним ТМЧ на основі культурального посіву?

Для пошуку відповідних цитат проведено комплексний пошук у таких базах даних: PubMed, Embase, BIOSIS, Web of Science, LILACS та Cochrane. Пошук було обмежено періодом з січня 2009 р. до липня 2020 р. Також було здійснено пошук серед літературних джерел, включених до досліджень. Жодних обмежень щодо мови не було застосовано. Оскільки досліджень для обраних індексних тестів було мало, до компаній з діагностики зверталися для отримання звітів про їхні внутрішні дані перевірки. Дослідження також були включені до публічного звернення ВООЗ щодо подання даних. Мікобактеріальна культура використовувалась як референс стандарт

для оцінки виявлення *Mtb*. Виявлення резистентності порівнювали з фенотипічним референс стандартом ТМЧ та комбінованим референс стандартом (який поєднує фенотипічний та генотипічний результати ТМЧ) у дослідженнях, у яких було проведено обидва.

Двовимірні метааналізи випадкових ефектів були проведені за допомогою програмного забезпечення Stata, щоб отримати об’єднані оцінки чутливості та специфічності з 95% ДІ для резистентності до рифампіцину, резистентності до ізоніазидів та виявлення *Mtb*. Якщо була доступна лише обмежена кількість досліджень, було проведено описові аналізи.

Для метааналізу дослідження спочатку проводили метааналіз окремо для кожного тесту. Дослідження, що стосувалися усіх тестів, потім використовувалися для отримання об’єднаної оцінки для всіх технологій.

Щоб вирішити, чи об’єднання всіх тестів надасть значущі оціночні дані, перед їх застосуванням група ГРН розробила та погодила різні критерії для об’єднання. Також дані оцінювались та візуалізувались за допомогою порівнянь тестів з Xpert® MTB/RIF або будь-яким іншим тестом, рекомендованим ВООЗ.

Дані для всіх індексних платформ об’єднуються лише для того, щоб дати відповіді на запитання PICO, якщо вони відповідають передумовам, наведеним у Таблиці 2.1.23 та відповідають умові 1 або умові 2.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.23. Критерії об’єднання досліджень автоматизованих ТАНК помірної складності** | | |
| **Параметри** | **Чутливість** | **Специфічність** |
| Передумови | n ≥50 позитивних мазків на туберкульоз | n ≥100 негативних мазків на туберкульоз |
| Умова 1 (об’єднання на основі клінічних даних) | Об’єднана оцінка одного тесту лежить у межах ± 5% від загальної об’єднаної оцінки | Об’єднана оцінка одного тесту лежить у межах ± 2% від загальної об’єднаної оцінки |
| Умова 2 (об’єднання на основі статистичних даних) | Об’єднана оцінка одного тесту лежить у межах 95% ДІ від загальної об’єднаної оцінки  та  Об’єднана оцінка одного тесту лежить у межах ±10% від загальної об’єднаної оцінки | Об’єднана оцінка одного тесту лежить у межах 95% ДІ від загальної об’єднаної оцінки  та  Об’єднана оцінка одного тесту лежить у межах ±5% від загальної об’єднаної оцінки |

ДІ: довірчий інтервал; n: число; ТАНК: тест на ампліфікацію нуклеїнових кислот; ТБ: туберкульоз.

Достовірність даних об’єднаних досліджень систематично оцінювалась за допомогою питань PICO з використанням підходу градації з оцінки, розробки та ранжування рекомендацій (GRADE) *(10)*. Підхід GRADE пропонує загальну оцінку якості (або достовірності) даних і дає основу для перетворення даних у рекомендації; також, за такого підходу, навіть якщо дослідження діагностичної точності мають спостережний характер, вони починаються за наявності високоякісних даних.

Інструмент програмного забезпечення для розробки настанов GRADEpro *(19)* використовувався для створення резюме таблиць результатів. Якість даних оцінювалась як висока (не знижена), середня (знижена на один рівень), низька (знижена на два рівні) або дуже низька (знижена більш

ніж на два рівні) на основі п’яти факторів: ризик упередженості, непрямості, непослідовності, неточності та інших міркувань. Якість (достовірність) даних була знижена на один рівень, коли було виявлено серйозне питання, і на два рівні, коли дуже серйозне питання було виявлено в будь-якому з факторів, що використовуються для оцінки якості даних.

Синтез даних був структурований за заздалегідь заданим списком з трьох питань PICO. Три вебдодатки надають додаткову інформацію:

* подробиці досліджень, включених до поточного аналізу (**Вебдодаток 1.3**: Автоматизовані ТАНК помірної складності;
* огляд результатів та даних щодо оцінки якості доказових даних (**Вебдодаток 2.3** : Профілі GRADE: Автоматизовані ТАНК помірної складності); та
* резюме суджень комісії ГРН (**Вебдодаток 3.3**: Таблиці прийняття рішень на основі доказів: Автоматизовані ТАНК помірної складності).

**PICO 1: Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК помірної складності у дихальних пробах у людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу для виявлення легеневого туберкульозу, та які його переваги порівняно з культуральним посівом?**

Всього 13 852 зразків, що використовувались у 29 дослідженнях, стали джерелом даних для оцінки виявлення туберкульозу у результаті проведення 5 індексних тестів (Рис. 2.1.4). З цих 29 досліджень 12 було проведено із використанням тесту Abbott RealTime MTB, шість – за методом MTB FluoroType, чотири – за методом MTBDR типу FluoroType, п’ять – із використанням тесту BD MAX і два – із використанням тесту cobas MTB. Референс стандартом для кожного з цих досліджень для виявлення туберкульозу була культура мікобактерій.

З 29 досліджень 16 (55%) мали високий або неясний ризик упередженості, оскільки в них тестувались зразки перед включенням у дослідження, використовувалась зручність вибірки або не повідомлялось про метод відбору учасників. Таким чином, дані були знижені на один рівень через ризик упередженості. В цілому достовірність даних була визнана помірною для чутливості та високою для специфічності.

**Рис. 2.1.8. Форест-діаграма включених досліджень, присвячених виявленню туберкульозу, з використанням культури як референс стандарту**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Дослідження** | **ІП** | **ХП** | **ХН** | **ІН** | **Чутливість (95 % ДІ)** | **Специфічність (95 % ДІ)** | **Чутливість (95 % ДІ)** | **Специфічність (95 % ДІ)** |
| Berhanu 2018 | 44 | 6 | 12 | 175 | 0,79 [0,66, 0,88] | 0,97 [0,93, 0,99] |  |  |
| Chen 2015 | 126 | 2 | 0 | 392 | 1,00 [0,97, 1,00] | 0,99 [0,98, 1,00] |  |  |
| Ciesielczuk 2020 | 36 | 2 | 3 | 28 | 0,92 [0,79, 0,98] | 0,93 [0,78, 0,99] |  |  |
| Cobas 2020 | 391 | 6 | 21 | 326 | 0,95 [0,92, 0,97] | 0,98 [0,96, 0,99] |  |  |
| de Vos 2018 | 322 | 0 | 13 | 105 | 0,96 [0,93, 0,98] | 1,00 [0,97, 1,00] |  |  |
| de Vos 2020 | 231 | 9 | 21 | 196 | 0,92 [0,88, 0,95] | 0,96 [0,92, 0,98] |  |  |
| de Vos 2020-FT | 294 | 17 | 27 | 259 | 0,92 [0,88, 0,94] | 0,94 [0,90, 0,96] |  |  |
| de Vos 2020-FTMTBDR | 291 | 7 | 33 | 270 | 0,90 [0,86, 0,93] | 0,97 [0,95, 0,99] |  |  |
| Eigner2013 | 77 | 21 | 4 | 559 | 0,95 [0,88, 0,99] | 0,96 [0,95, 0,98] |  |  |
| Gene 2018 | 15 | 0 | 1 | 108 | 0,94 [0,70, 1,00] | 1,00 [0,97, 1,00] |  |  |
| Haasis 2018 | 64 | 1 | 6 | 271 | 0,91 [0,82, 0,97] | 1,00 [0,98, 1,00] |  |  |
| Hinic2017 | 13 | 3 | 1 | 181 | 0,93 [0,66, 1,00] | 0,98 [0,95, 1,00] |  |  |
| Hofmann-Thiel 2014 | 45 | 17 | 7 | 902 | 0,87 [0,74, 0,94] | 0,98 [0,97, 0,99] |  |  |
| Hofmann-Thiel 2016 | 201 | 2 | 14 | 391 | 0,93 [0,89, 0,96] | 0,99 [0,98, 1,00] |  |  |
| Hofmann-Thiel 2016-FT | 196 | 0 | 19 | 393 | 0,91 [0,87, 0,95] | 1,00 [0,99, 1,00] |  |  |
| Hofmann-Thiel 2020 | 213 | 0 | 33 | 257 | 0,87 [0,82, 0,91] | 1,00 [0,99, 1,00] |  |  |
| Howlett 2020 | 96 | 8 | 22 | 299 | 0,81 [0,73, 0,88] | 0,97 [0,95, 0,99] |  |  |
| Luukinen 2020 | 22 | 0 | 0 | 131 | 1,00 [0,85, 1,00] | 1,00 [0,97, 1,00] |  |  |
| Obasanya 2017 | 62 | 91 | 8 | 135 | 0,89 [0,79, 0,95] | 0,60 [0,53, 0,66] |  |  |
| Paradis 2018 | 274 | 81 | 13 | 207 | 0,95 [0,92, 0,98] | 0,72 [0,66, 0,77] |  |  |
| Scott 2017 | 53 | 10 | 9 | 121 | 0,85 [0,74, 0,93] | 0,92 [0,86, 0,96] |  |  |
| Shah 2019 | 262 | 17 | 20 | 593 | 0,93 [0,89, 0,96] | 0,97 [0,96, 0,98] |  |  |
| Shaheed 2020 | 231 | 7 | 13 | 15 | 0,95 [0,91, 0,97] | 0,68 [0,45, 0,86] |  |  |
| Shaheed 2020-FTMTBDR | 209 | 0 | 38 | 23 | 0,85 [0,80, 0,89] | 1,00 [0,85, 1,00] |  |  |
| Tarn 2017 | 152 | 27 | 9 | 422 | 0,94 [0,90, 0,97] | 0,94 [0,91, 0,96] |  |  |
| Tang 2015 | 198 | 11 | 14 | 348 | 0,93 [0,89, 0,96] | 0,97 [0,95, 0,98] |  |  |
| Vinuesa2016 | 106 | 21 | 5 | 125 | 0,95 [0,90, 0,99] | 0,86 [0,79, 0,91] |  |  |
| Vinuesa2018 | 18 | 7 | 0 | 1384 | 1,00 [0,81, 1,00] | 0,99 [0,99, 1,00] |  |  |
| Wang 2016 | 159 | 15 | 0 | 81 | 1,00 [0,98, 1,00] | 0,84 [0,76, 0,91] |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| ДІ: довірчий інтервал; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | | | |

Загальна чутливість у цих 29 дослідженнях коливалась від 79% до 100%, а специфічність – від 60% до 100%. **Об’єднана чутливість становила 93,0% (95% ДІ: 90,9–94,7%), а сукупна специфічність – 97,7% (95% ДІ: 95,6-98,8%).**

**PICO 2: Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК помірної складності у дихальних пробах у людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу для виявлення резистентності до рифампіцину, та які його переваги порівняно з фенотипічним ТМЧ на основі культурального посіву?**

Всього 2874 зразків, що використовувались у 18 дослідженнях надали дані для тестування на резистентність рифампіцину з використанням автоматизованих NAAT (Рис. 2.1.5). З цих 18 досліджень 9 було проведено із використанням тесту Abbott RealTime RIF/INH, три – за методом FluoroType MTBDR, чотири – за методом BD MAX і два – із використанням тесту cobas RIF/INH. Референс стандартом для кожного з цих досліджень, метою яких було виявлення резистентності, був фенотипічний ТМЧ з використанням складеного референс стандарту з фенотипічним ТМЧ та результатами секвенування.

Вісім (44%) з 18 досліджень мали високий або незрозумілий ризик упередженості, оскільки не повідомлялось про метод відбору учасників або випробовувались зразки до включення до дослідження.

**Рис. 2.1.9. Форест-діаграма включених досліджень, присвячених виявленню резистентності до рифампіцину, з використанням фенотипічного ТМЧ як референс стандарту**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Дослідження** | **ІП** | **ХП** | **ХН** | **ІН** | **Чутливість (95 % ДІ)** | **Специфічність (95 % ДІ)** | **Чутливість (95 % ДІ)** | **Специфічність (95 % ДІ)** |
| Berhanu 2018 | 2 | 0 | 0 | 42 | 1,00 [0,16, 1,00] | 1,00 [0,92, 1,00] |  |  |
| Ciesielczuk 2020 | 0 | 1 | 0 | 33 | Оцінка відсутня | 0,97 [0,85, 1,00] |  |  |
| de Vos2020 | 115 | 14 | 11 | 367 | 0,91 [0,85, 0,96] | 0,96 [0,94, 0,98] |  |  |
| Haasis 2018 | 28 | 0 | 1 | 22 | 0,97 [0,82, 1,00] | 1,00 [0,85, 1,00] |  |  |
| Hillemann 2018 | 87 | 0 | 1 | 92 | 0,99 [0,94, 1,00] | 1,00 [0,96, 1,00] |  |  |
| Hofmann-Thiel 2020 | 3 | 3 | 0 | 163 | 1,00 [0,29, 1,00] | 0,98 [0,95, 1,00] |  |  |
| Hofmann-Thiel 2016 | 10 | 0 | 0 | 164 | 1,00 [0,69, 1,00] | 1,00 [0,98, 1,00] |  |  |
| Hofmann-Thiel 2018 | 109 | 3 | 10 | 185 | 0,92 [0,85, 0,96] | 0,98 [0,95, 1,00] |  |  |
| Howlett 2020 | 7 | 1 | 0 | 57 | 1,00 [0,59, 1,00] | 0,98 [0,91, 1,00] |  |  |
| Kostera 2016 | 91 | 0 | 5 | 120 | 0,95 [0,88, 0,98] | 1,00 [0,97, 1,00] |  |  |
| Kostera 2018 | 28 | 0 | **4** | 90 | 0,88 [0,71, 0,96] | 1,00 [0,96, 1,00] |  |  |
| Luukinen 2020 | 0 | 0 | 0 | 18 | Оцінка відсутня | 1,00 [0,81, 1,00] |  |  |
| Paradis 2018 | 30 | 3 | 0 | 206 | 1,00 [0,88, 1,00] | 0,99 [0,96, 1,00] |  |  |
| Scott 2020 | 6 | 0 | 0 | 79 | 1,00 [0,54, 1,00] | 1,00 [0,95, 1,00] |  |  |
| Shah 2019 | 9 | 11 | 1 | 211 | 0,90 [0,55, 1,00] | 0,95 [0,91, 0,98] |  |  |
| Shaheed 2020 | 75 | 3 | 1 | 132 | 0,99 [0,93, 1,00] | 0,98 [0,94, 1,00] |  |  |
| Shaheed 2020-FTMTBDR | 51 | 5 | 0 | 104 | 1,00 [0,93, 1,00] | 0,95 [0,90, 0,98] |  |  |
| Tam 2017 | 17 | 0 | 0 | 95 | 1,00 [0,80, 1,00] | 1,00 [0,96, 1,00] |  |  |

ДІ: довірчий інтервал; ТМЧ: тест медикаментозної чутливості; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Загальна чутливість щодо резистентності до рифампіцину у цих 18 дослідженнях коливалась від 88% до 100%, а специфічність – від 98% до 100%. Об’єднана чутливість становила 96,7% (95% ДІ: 93,1-98,4%), а сукупна специфічність – 98,9% (95% ДІ: 97,5-99,5%).

За можливості, при визначенні резистентності до рифампіцину були отримані результати генетичного секвенування (генотипічний ТМЧ) і було розроблено складений референс стандарт, який поєднував результати фенотипічного та генотипічного ТМЧ. Для діагностики резистентності до рифампіцину точність діагностичного тесту автоматизованих ТАНК помірної складності була подібною для фенотипічного ТМЧ та складеного референс стандарту.

**PICO 3: Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК помірної складності у дихальних пробах у людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу для виявлення резистентності до ізоніазиду, та які його переваги порівняно з фенотипічним ТМЧ на основі культурального посіву?**

Всього 1758 зразків, що використовувались у 18 дослідженнях надали дані для тестування на резистентність до ізоніазиду з використанням автоматизованих NAAT (Рис. 2.1.6). З цих 18 досліджень 9 було проведено із використанням тесту Abbott RealTime RIF/INH, три – за методом FluoroType MTBDR, чотири – за методом BD MAX і два – із використанням тесту cobas MTB-RIF/INH. Референс стандартом для кожного з цих досліджень, метою яких було виявлення резистентності, був фенотипічний ТМЧ та складений референс стандарт з фенотипічним ТМЧ та результатами секвенування.

Вісім (44%) з 18 досліджень мали високий або неясний ризик упередженості, оскільки не повідомлялося про вибір учасників або попередні випробування були зроблені на включених зразках.

**Рис. 2.1.10. Форест-діаграма включених досліджень, присвячених виявленню резистентності до ізоніазиду, з використанням фенотипічного ТМЧ як референс стандарту**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Дослідження** | **ІП** | **ХП** | **ХН** | **ІН** | **%РИФ-резистентності** | **Чутливість (95 % ДІ)** | **Специфічність (95 % ДІ)** | **Чутливість (95 % ДІ)** | **Специфічність (95 % ДІ)** |
| **Haasis 2018** | **14** | **0** | **6** | **21** | **56,85** | **0,70 [0,46, 0,88]** | **1,00 [0,84, 1,00]** |  |  |
| **Hillemann 2018** | **77** | **0** | **7** | **92** | **48,89** | **0,92 [0,84, 0,97]** | **1,00 [0,96, 1,00]** |  |  |
| **Kostera 2016** | **83** | **7** | **11** | **116** | **44,44** | **0,88 [0,80, 0,94]** | **0,94 [0,89, 0,98]** |  |  |
| **Hofmann-Thiel 2018** | **163** | **1** | **18** | **129** | **38,76** | **0,90 [0,85, 0,94]** | **0,99 [0,96, 1,00]** |  |  |
| **Shaheed 2020-FTMTBDR** | **49** | **1** | **13** | **91** | **36,02** | **0,79 [0,67, 0,88]** | **0,99 [0,94, 1,00]** |  |  |
| **Shaheed 2020** | **78** | **1** | **13** | **116** | **31,88** | **0,86 [0,77, 0,92]** | **0,99 [0,95, 1,00]** |  |  |
| **Kostera 2018** | **28** | **5** | **4** | **85** | **26,23** | **0,88 [0,71, 0,96]** | **0,94 [0,88, 0,98]** |  |  |
| **de Vos 2020** | **163** | **5** | **19** | **323** | **24,85** | **0,90 [0,84, 0,94]** | **0,98 [0,96, 1,00]** |  |  |
| **Tarn 2017** | **19** | **0** | **5** | **88** | **15,18** | **0,79 [0,58, 0,93]** | **1,00 [0,96, 1,00]** |  |  |
| **Howlett 2020** | **13** | **0** | **0** | **53** | **10,77** | **1,00 [0,75, 1,00]** | **1,00 [0,93, 1,00]** |  |  |
| **Scott 2020** | **4** | **2** | **1** | **78** | **7,06** | **0,80 [0,28, 0,99]** | **0,97 [0,91, 1,00]** |  |  |
| **Ciesielczuk 2020** | **2** | **0** | **0** | **32** | **5,88** | **1,00 [0,16, 1,00]** | **1,00 [0,89, 1,00]** |  |  |
| **Hofmann-Thiel 2016** | **16** | **0** | **2** | **160** | **5,75** | **0,89 [0,65, 0,99]** | **1,00 [0,98, 1,00]** |  |  |
| **Berhanu 2018** | **1** | **0** | **0** | **43** | **4,55** | **1,00 [0,03, 1,00]** | **1,00 [0,92, 1,00]** |  |  |
| **Shah 2019** | **22** | **0** | **5** | **205** | **4,31** | **0,81 [0,62, 0,94]** | **1,00 [0,98, 1,00]** |  |  |
| **Hofmann-Thiel 2020** | **7** | **1** | **5** | **152** | **1,79** | **0,58 [0,28, 0,85]** | **0,99 [0,96, 1,00]** |  |  |
| **Luukinen 2020** | **1** | **0** | **0** | **17** | **0,0** | **1,00 [0,03, 1,00]** | **1,00 [0,80, 1,00]** |  |  |
| **Paradis 2018** | **43** | **0** | **0** | **199** |  | **1,00 [0,92, 1,00]** | **1,00 [0,98, 1,00]** |  |  |

ДІ: довірчий інтервал; ТМЧ: тест медикаментозної чутливості; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; РИФ: рифампіцин; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Загальна чутливість щодо резистентності до ізоніазиду у цих 18 дослідженнях коливалась від 58% до 100%, а специфічність – від 94% до 100%. **Об’єднана чутливість становила 86,4% (95% ДІ: 82,1-89,8%), а сукупна специфічність – 99,8% (95% ДІ: 98,3-99,8%).**

За можливості, при визначенні резистентності до ізоніазиду були отримані результати генетичного секвенування (генотипічний ТМЧ) і було розроблено складений референс стандарт, який поєднував результати фенотипічного та генотипічного ТМЧ. Для виявлення резистентності до ізоніазидів точність діагностичного тесту фенотипічного ТМЧ була такою ж, як у складеному референс стандарті.

**Аналіз співвідношення витрати / ефективність**

У цьому розділі дається відповідь на наступне додаткове питання:

**Які порівняльні витрати, доступність та співвідношення витрати / ефективність щодо впровадження тестів автоматизованих ТАНК помірної складності?**

Було проведено систематичний огляд, зосереджений на економічних оцінках автоматизованих ТАНК помірної складності. В чотирьох онлайн-базах даних (Embase, Medline, Web of Science та Scopus) було проведено пошук нових досліджень, опублікованих з 1 січня 2010 року по 17 вересня 2020 року. Для додаткових досліджень було переглянуто цитати зі всіх статей, вказівок та оглядів, що відповідають необхідним критеріям. Також було встановлено зв’язок з експертами, а також виробниками тестів з метою виявлення будь-яких додаткових неопублікованих досліджень.

Мета цього огляду полягала в узагальненні поточних економічних даних та подальшому розумінні витрат, співвідношення витрати / ефективність та доступності автоматизованих ТАНК помірної складності.

Кілька комерційно доступних тестів були включені в якості прийнятних тестів до категорії автоматизованих ТАНК помірної складності; однак жодних опублікованих досліджень, в яких би оцінювались витрати чи співвідношення витрати / ефективність будь-якого з цих тестів, виявлено не було. Було виявлено одне неопубліковане дослідження, яке порівнювало наявні дані щодо двох технологій із класу автоматизованих ТАНК помірної складності, а дані цього дослідження описано нижче.

Неопубліковані дані Фонду інноваційної нової діагностики (FIND) були надані шляхом прямого опитування. У цьому дослідженні, що було направлено лише на визначення співвідношення витрати / ефективність, використовувалися дослідження часу та руху, а також підхід на основі інгредієнтів знизу вгору для оцінки вартості одиничного випробування для двох обраних технологій.13 Дослідження часу та руху проводилися в референс лабораторії у ПАР. Було зроблено кілька важливих спрощувальних припущень, які можуть обмежити узагальнення результатів; наприклад, 50% лабораторних операцій, що займаються виявленням туберкульозу, мінімальна щоденна пропускна здатність, що становить 24 зразки або еквівалент одного запуску тесту BD MAX (24 тестування/запуск), витрати на устаткування, що становлять 100 000 доларів США для обох платформ, 5% щорічна вартість утримання та стандартна ставка знижки 3% та 10 років очікуваного терміну корисного використання.

Додаткові пошуки у літературі, проведені для отримання економічних даних за допомогою подібних платформ для хвороб, відмінних від туберкульозу, виявили три додаткові дослідження ВІЛ та гепатиту С вірусу (ВГС) з обмеженими даними про вартість: один *(20)*, що використовує ВІЛ Abbott RealTime, і два – для виявлення ВГС (21, 22). Дані були обмежені інформацією про вартість за одиницю тестового набору і не можуть відображатись на витрати для придбання наборів тестів, які розглядаються в цьому огляді.

*Наскільки високі вимоги до ресурсів (витрати)?*

Доступні витрати на одиничне тестування для двох автоматизованих ТАНК помірної складності становили від 18,52 дол. США (13,79–40,70 дол. США) до 15,37 дол. США (9,61–37,40 дол. США), при цьому в одному дослідженні повідомляється про нижчі витрати на комплект тестування та вищі операційні витрати, пов’язані з часом обробки результатів лабораторією. Витрати на обладнання були вагомими факторами зміни вартості і будуть змінюватися в залежності від мереж та операцій, що проводяться лабораторіями. Якщо обладнання можна оптимально розмістити або ущільнити для забезпечення великого обсягу тестування, вартість одного тесту можна звести до мінімуму.

В односторонньому аналізі чутливості щорічні обсяги тестування коливалися від менш ніж 5000 тестів на рік до понад 25 000 тестів на рік. Вартість одного тесту значною мірою залежала від обсягу тестування, якщо на рік проводилося менше 5000 тестів; однак витрати на одиничні тести починають стабілізуватися, коли тестування досягає цифри 5000 - 10 000 на рік і вище 10000 на рік, а оцінка вартості одиниці була достовірною. Якщо обладнання можна ущільнити та використовувати на максимальну потужність, вартість кожного тесту можна звести до мінімуму.

*Яка якість доказових даних про потреби у ресурсах (витрати)?*

Дані про вартість тесту не були опубліковані, проте передбачали накладні витрати, обладнання, утримання будівель, персонал та витратні матеріали; однак повна оцінка якості дослідження була неможлива. Вартість тесту буде змінюватися залежно від обсягу тестування та лабораторних операцій. Існує обмежена кількість даних для оцінки важливої мінливості між центрами, країнами та підходами до впровадження.

*Співвідношення витрати / ефективність втручання сприяє втручанню або порівнянню?*

Не було виявлено жодних досліджень, в яких би оцінювалось співвідношення витрати / ефективність для будь-якого з автоматизованих ТАНК помірної складності, а екстраполяція була недоречною з огляду на відмінності в стандартах медичної допомоги, каскадах догляду та пов’язаних з цим витратах, операційних умовах, обсязі тестування та точності діагностики. Рекомендації щодо впровадження (наприклад, кваліфікаційні тести, лабораторна мережа та здатність програми швидко розпочинати лікування), швидше за все, вплинуть на вартість одного

13 Дані надано H Sohn і W Stevens, FIND (неопубліковані).

тестування та співвідношення витрати / ефективність. Економічне моделювання необхідне для різних умов, щоб зрозуміти діапазон профілів співвідношення витрати / ефективність автоматизованих ТАНК помірної складності та те, як вони, ймовірно, змінюватимуться за різних операційних критеріїв.

Додаткові відомості про синтез та аналіз економічних даних наведено у **Вебдодатку 4.9**: Систематичний огляд літератури стосовно економічних даних для тестів на ампліфікацію нуклеїнової кислоти (ТАНК) для виявлення ТБ та резистентного ТБ у дорослих та дітей.

**Перспективи тестування**

У цьому розділі даються відповіді на наступні запитання про **погляди та перспективи, представлені ключовими інформаторами, на використання автоматизованих ТАНК помірної складності:**

* Чи є важлива невизначеність або різниця в тому, наскільки кінцеві користувачі оцінюють основні результати?
* Яким би був вплив на рівність у питанні надання послуг у сфері охорони здоров’я?
* Чи є втручання прийнятним для ключових зацікавлених сторін?
* Чи можливо реалізувати втручання?

Для впровадження технологій важливі погляди користувачів на цінність, доцільність, зручність використання та прийнятність таких діагностичних технологій. Якщо не враховувати інтереси персоналу лабораторії, клініцистів, пацієнтів та персоналу програми боротьби з туберкульозом, може виникнути ризик того, що технології будуть недоступними для тих, для кого вони призначені.

З точки зору перспектив, було здійснено дві дії:

* З липня по листопад 2020 року було проведено систематичний огляд даних перспектив користувачів та досвіду роботи з ТАНК для виявлення туберкульозу та резистентності до протитуберкульозних препаратів (автоматизовані аналізи помірної та низької складності та аналізи високої складності на основі гібридизації).
* Всього з Індії, Молдови та Південної Африки з жовтня по листопад 2020 року було проведено 14 напівструктурованих опитувань клініцистів, керівників програм, працівників лабораторій та захисників інтересів пацієнтів.

Висновки цих заходів обговорюватимуться нижче.

***Систематичний огляд***

Всього було визначено 27 досліджень, які відповідали критеріям включення, з яких 21 було відібрано для включення в аналіз. Усі вибіркові дослідження були опубліковані у період з 2012 до 2020 року. З 21 включених досліджень 18 проводились у країнах з високим тягарем туберкульозу: шість в Індії, чотири у Південній Африці, по два у Кенії та Уганді та по одному у Бразилії, Камбоджі, М’янмі та В’єтнамі. Одне дослідження включало проекти дев’яти країни (Бангладеш, Камбоджа, Демократична Республіка Конго, Кенія, Малаві, Молдова, Мозамбік, Непал та Пакистан). Крім того, було одне дослідження, яке проводилося в Есватіні, одне – в Монголії та одне – в Непалі. Усі дослідження вивчали тест Xpert MTB/RIF, за винятком одного, яке вивчало тест Xpert MTB/RIF Ultra (Xpert Ultra).

Короткий зміст основних характеристик досліджень, включених у цей огляд, представлено в таблицях характеристик дослідження у ***Вебдодатку 4.10****:* *ТАНК для виявлення туберкульозу та резистентності до протитуберкульозних препаратів з урахуванням інтересів користувачів: результати якісного синтезу даних: систематичний огляд.*

***Опитування***

Метою опитування було зрозуміти досвід використання учасниками різних технологій (тобто ТАНК для виявлення туберкульозу та резистентності до протитуберкульозних препаратів) та їхній загальний досвід діагностики туберкульозу. Три країни – Індія, Молдова та ПАР – були відібрані на основі того, що вони є у списку 30 країн з високим тягарем МЛС-ТБ ВООЗ *(1)*, а також того, що індексні тести були певною мірою використані в контексті досліджень у цих країнах. Через короткий термін учасники обирались цілеспрямовано та з ними проводилася робота на основі зручності через особисті контакти та колег.

Огляд учасників наведено у Таблиці 2.1.24. Щоб приховати особу учасників дослідження, вони були закодовані за країнами (Молдова [M], Індія [I] або Південно-Африканська Республіка [S]), професією (клініцист або лікар [M], особа, що захищає інтереси пацієнта/представник [R], персонал лабораторії [L] або керівники програми [P]) та номером.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.24. Огляд учасників для кінцевого користувача опитування** | | | |
|  | Молдова | Індія | ПАР |
| Клініцист або лікар | 1 | 1 | 1 |
| Особа, що захищає інтереси пацієнта/представник | 1 | 1 | 1 |
| Персонал лабораторії | 2a | 5a | 2 |
| Керівники програми | 2a | 2 | 1 |
| a Учасники були опитані у групі. | | | |

Опитування проводили у Zoom, Skype або телефоном. Серед обговорюваних тем були наступні:

* сучасний підхід до діагностики туберкульозу, МЛС-ТБ та туберкульоз із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ), зокрема конкретні проблеми;
* досвід використання молекулярної діагностики туберкульозу та конкретних індексних тестів, зокрема подробиці про кроки, вжиті в процесі діагностики;
* досвід визначення відповідності та ініціювання лікування, виклики та переваги використання індексних тестів;
* загальна корисність індексних тестів;
* доцільність впровадження індексних тестів;
* потенційний вплив індексних тестів на рівність при отриманні послуг у сфері охорони здоров’я; і
* як потенційний вплив індексних тестів пов’язаний із поточним контекстом політик.

Було відзначено кілька важливих обмежень цього підходу. Було опитано лише кілька учасників з кожної країни. Через використання Zoom, Skype або телефону для опитувань не вдалося триангулювати дані опитувань з іншими даними, зазвичай зібраними за допомогою етнографічних підходів (наприклад, багаторазове опитування та неофіційні бесіди на одному об’єкті, спостереження чи відвідування центрів). Крім того, лише деякі учасники мали особистий досвід роботи з одним або всіма індексними тестами, а ті учасники, які мали досвід роботи з тестами, використовували їх у дослідницьких умовах, а не для звичайної практики.

Більш детальна інформація про опитування наведена у ***Вебдодатку 4.10****: Тести на ампліфікацію нуклеїнової кислоти на туберкульоз і медикаментозну резистентність до туберкульозу з урахуванням інтересів користувачів: дослідження в ході опитувань.*

***Висновки огляду та опитування***

Нижче наведені основні висновки систематичного огляду та опитування. Якщо є інформація щодо огляду, надається рівень достовірності у синтезі якісних доказів (СЯК); якщо інформацію отримано з опитувань, вказується «опитування».

**Чи є важлива невизначеність або різниця в тому, наскільки кінцеві користувачі оцінюють основні результати?**

• Пацієнти в умовах з високим тягарем ТБ:

– встановлення точного діагнозу та завершення діагностики (нарешті поінформованість щодо питання: «що зі мною не так»);

– уникнення діагностичних затримок, оскільки вони посилюють наявні фінансові труднощі та емоційні та фізичні страждання, а також викликають у пацієнтів почуття провини за зараження інших (особливо дітей);

– наявність доступних приміщень; та

– зменшення витрат, пов’язаних з діагностикою (наприклад, подорожі, відсутність роботи), як важливих результатів діагностики.

*СЯК: помірна достовірність*

• Автоматизовані ТАНК помірної складності відповідають кільком виборам і цінностям клініцистів та лабораторного персоналу, оскільки вони:

– швидші, ніж фенотипічний ТМЧ на основі посіву (подібно до тестів LPA або тесті на основі картриджів);

– мають перевагу через свою автоматизацію (на відміну від LPA);

– надають додаткову клінічно значущу інформацію про медикаментозну резистентність, таку як висока або низька резистентність (на відміну від поточного картриджа Xpert MTB/RIF).

*Опитування*

**Яким би був вплив на рівність у питанні надання послуг у сфері охорони здоров’я?**

* Різні фактори, наприклад, тривалі затримки з діагностикою, недостатнє використання можливостей діагностики, відсутність засобів діагностики туберкульозу на нижчих рівнях та занадто багато обмежень щодо відповідності вимогам перешкоджають доступу до оперативного та точного обстеження та лікування, особливо для вразливих груп.

*СЯК: висока достовірність*

* Персонал та керівники висловили стурбованість з приводу:

– сталості фінансування та обслуговування;

– складного конфлікту інтересів між донорами та виконавцями; та

– стратегічного та справедливого використання ресурсів, що негативно впливає на створення рівного доступу до діагностики на основі картриджів.

*СЯК: висока достовірність*

• доступ до чіткої та зрозумілої інформації для хворих на туберкульоз щодо того, які засоби діагностики туберкульозу доступні для них та того, як інтерпретувати результати, є життєво важливою складовою рівності, а відсутність такого доступу є серйозним бар’єром для пацієнтів.

*Опитування*

• Нові варіанти лікування повинні узгоджуватися з новою діагностикою. Важливо покращити доступ до лікування на основі нової діагностики та покращити доступ до діагностики для нових варіантів лікування.

*Опитування*

• Швидкість, з якою змінюються настанови ВООЗ, не відповідають швидкості, з якою багато національних програм можуть реалізувати такі настанови. Це означає різний доступ до нової діагностики та лікування туберкульозу:

– між країнами (тобто між тими, які можуть і тими, які не можуть швидко відреагувати на швидко мінливі умови діагностики туберкульозу); та

– у межах країн (тобто між пацієнтами, які можуть і не можуть отримати доступ до приватної системи охорони здоров’я, яка краще обладнана для швидкого впровадження нової діагностики та політик).

*Опитування*

• Існує ризик, що визначені проблеми з використанням ТАНК для виявлення туберкульозу та ЛС-TБ та накопичені затримки погіршать додану вартість, визначену користувачами, що в кінцевому підсумку призведе до недостатнього використання. Проблеми також перешкоджають доступу до запитів та точного обстеження та лікування, особливо для вразливих груп.

*СЯК: висока достовірність*

**Чи є втручання прийнятним для ключових зацікавлених сторін?**

• Пацієнти можуть неохоче проходити тести на туберкульоз або МЛС-ТБ з наступних причин:

– стигма, пов’язана з МЛС-ТБ або перервою у лікуванні в минулому;

– страх побічних ефектів;

– нездатність до розпізнання симптомів;

– неможливість виділення мокротиння; та

– питання вартості, відстані та поїздок, пов’язані з (повторними) відвідуваннями клініки.

*СЯК: висока достовірність*

• Медичні працівники можуть неохоче проходити тести на туберкульоз або МЛС-ТБ з наступних причин: – стигма, пов’язана з туберкульозом, та наслідки для пацієнтів;

– страх захворіти на туберкульоз;

– страх перед керівниками при перекласифікації пацієнтів, які вже проходять лікування туберкульозу, щодо неправильної класифікації;

– страх виникнення побічних ефектів через прийом лікарських засобів у дітей; та

– усвідомлення громадськістю проявів захворювань у дітей.

*СЯК: висока достовірність*

• Щодо прийнятності автоматизованих ТАНК помірної складності:

– автоматизація цього класу технологій, що визнає велике навантаження на персонал лабораторії, покращує їхню прийнятність;

– з точки зору фізичного розміру платформи та того, як вона вписується в лабораторний простір та робочий процес, менший розмір може бути більшим прийнятним; і

– кількість зразків, запущених у системі, є прийнятною за умови, що платформа розміщена у лабораторії, яка отримує достатнє навантаження зразків для запуску системи.

*Опитування*

**Чи можливо реалізувати втручання?**

• Доцільність усіх діагностичних технологій ставиться під сумнів у разі накопичення діагностичних затримок або їхнього недостатнього використання (або обох випадків) на кожному етапі процесу, головним чином через такі фактори системи охорони здоров’я, як:

– недотримання тестувальних алгоритмів, тестування на туберкульоз або МЛС-ТБ у кінці процесу, емпіричне лікування, хибнонегативні результати через збій технологій, великий обсяг вибірки та нестача персоналу, поганий рівень або затримки при транспортуванні зразків та погана якість зразків, погане або із затримками повідомлення результатів, затримки у плануванні контрольних відвідувань та виклику пацієнтів, а також непослідовний запис результатів;

– відсутність достатніх ресурсів та обслуговування (тобто відсутність запасів; ненадійна логістика; відсутність фінансування, електроенергії, місця, кондиціонерів та контейнерів для мокротиння; запилення навколишнього середовища; і затримка або відсутність можливості місцевого ремонту);

– неефективні або нечіткі робочі процеси та потоки пацієнтів (наприклад, неефективні організаційні процеси, погані зв’язки між провайдерами та незрозумілі механізми подальших дій щодо того, куди пацієнтам потрібно звертатися); та

– відсутність національних процесів впровадження на основі даних та інклюзивних національних процесів.

*СЯК: висока достовірність*

• Доцільність автоматизованих NFYR помірної складності також ускладнюються наступними факторами:

– яким чином та чи платформа взагалі вписується у фізичний простір лабораторії (з урахуванням розміру лави та вагу платформи) та робочий процес вибірки;

– погано функціонуюча система транспортування зразків, що погіршує якість зразків; та

– необхідність гарантувати, що лікарі та персонал лабораторії мають час для ефективної комунікації щодо результатів діагностики, якщо платформа є централізованою, а також гарантувати, що місце розташування лабораторії – в центральному районі для прийому належної кількості зразків, щоб було доцільно запускати апарат.

*Опитування*

• Впровадження нової діагностики повинно супроводжуватися навчанням лікарів, що допоможе їм інтерпретувати результати нових молекулярних тестів та зрозуміти, як цю інформацію можна використовувати для швидкого та належного ведення пацієнтів. У минулому, з впровадженням тестів Xpert MTB/RIF, це було важко.

*СЯК: висока достовірність та опитування*

• Впровадження нової діагностики має супроводжуватися дотриманням настанов та алгоритмів, які допомагають у комунікації лікарів та лабораторій між собою, щоб вони могли обговорювати суперечливі результати та інтерпретувати лабораторні результати в контексті наявності лікарських засобів, історії пацієнта та прогресу пацієнта щодо поточного режиму лікування.

*Опитування*

**Рекомендації щодо впровадження**

Фактори, які слід враховувати при впровадженні автоматизованих ТАНК помірної складності для виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду:

• місцеві епідеміологічні дані щодо поширеності резистентності повинні засновуватись на алгоритмах місцевого тестування, в той час як ймовірність попереднього тестування важлива для клінічної інтерпретації результатів випробувань;

* вартість тестування змінюється залежно від таких параметрів, як кількість зразків у партії та необхідний час для персоналу; тому слід дотримуватись місцевих витрат;
* тести низької, помірної та високої складності демонструють послідовне збільшення потреб щодо технічної компетентності (кваліфікації та навичок) та часу персоналу, що впливає на планування та складання бюджету;
* при виборі медичного закладу слід враховувати наявність, а також своєчасність послуг місцевих служб підтримки та технічного обслуговування;
* акредитація лабораторії та відповідність надійній системі управління якістю (зокрема відповідний контроль якості) мають важливе значення для постійної досконалості та довіри до послуг;
* необхідне навчання як лабораторного, так і клінічного персоналу для забезпечення ефективного надання послуг та клінічного впливу;
* заохочується використання рішень для зв’язку для передачі результатів, для підвищення ефективності надання послуг та скорочення часу до початку лікування;
* автоматизовані ТАНК помірної складності вже можуть програмно використовуватися для інших захворювань, наприклад, коронавірусу важкого гострого респіраторного синдрому-2 (SARS-CoV2), ВІЛ та резистентності до антимікробних препаратів (AMП), що потенційно може полегшити впровадження тестування на туберкульоз на спільних платформах;
* для впровадження автоматизованих ТАНК помірної складності потрібні лабораторії з необхідною інфраструктурою, простором та ефективними системами транспортування зразків;
* хоча це автоматизовані тести, потрібен добре навчений кваліфікований персонал для проведення тестувань та виконання повних вимог до технічного обслуговування; і
* впровадження цих тестів повинне залежати від контексту; таким чином, слід враховувати проблеми доступу, особливо у віддалених районах, де менш централізовані технології, рекомендовані ВООЗ, можуть бути більш доцільними.

**Пріоритети наукових досліджень**

Пріоритети дослідження автоматизованих ТАНК помірної складності для виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду:

* діагностична точність у конкретних популяціях пацієнтів (наприклад, у дітей, людей, які живуть з ВІЛ, та у пацієнтів із ознаками та симптомами позалегеневого туберкульозу) та у зразках, відмінних від мокротиння;
* вплив діагностичних технологій на прийняття клінічних рішень та результати, важливі для пацієнтів (наприклад, лікування, смертність, час до встановлення діагнозу та час початку лікування) у всіх популяціях пацієнтів;
* вплив специфічних мутацій на результати лікування серед людей з ЛС-ТБ;
* використання, інтеграція та оптимізація діагностичних технологій у загальному ландшафті тестування та догляду, а також діагностичних шляхів та алгоритмів;
* економічні дослідження, що оцінюють витрати, співвідношення витрати / ефективність та економічну доцільність різних діагностичних технологій;
* якісні дослідження, що оцінюють рівність, прийнятність, доцільність та значення кінцевого споживача різних діагностичних технологій;
* вплив недійсних результатів (невизначених, незрозумілих або недійсних) на точність діагностики та результати, важливі для пацієнтів;
* оперативні дослідження переваг та недоліків окремих технологій у межах класу автоматизованих ТАНК помірної складності;
* вплив автоматизованих ТАНК помірної складності у сприянні співпраці та інтеграції між програмами боротьби з хворобами; та
* потенційна корисність виявлення резистентності до *katG* для ідентифікації клонів МЛС-ТБ, які можуть бути пропущені, оскільки не містять мутації RRDR (наприклад, клон МЛС-ТБ Есватіні, який має як *katG* S315T, так і RRDR *rpoB* *I491F* без мутації).

**2.2. Початкові діагностичні тести для діагностики туберкульозу без виявлення резистентності до препаратів**

**Петльова ізотермічна ампліфікація**

Принцип дії комерційного молекулярного аналізу для виявлення комплексу *Mycobacterium tuberculosis* (MTБК), для якого використовується набір LoopampTM (Eiken Chemical Company, Токіо, Японія), ґрунтується на реакції петльової ізотермічної ампліфікації (LAMP). Його називають TВ-LAMP, і це мануальний аналіз, для проведення якого потрібно менше 1 години, а читати його результати можна неозброєним оком під УФ-світлом. Оскільки він потребує незначної кількості оснащення і є порівняно простим у використанні, TB-LAMP розглядається як швидкий діагностичний тест, який стане альтернативою мікроскопії мазка в умовах обмежених ресурсів. Методи LAMP використовувались для виявлення малярії та декількох забутих тропічних захворювань.

У 2012 році ВООЗ скликала групу ГРН, яка визнала TB-LAMP як мануальний молекулярний тест для виявлення ТБ, який, можливо, буде застосовуватися у лабораторіях мікроскопії периферійного рівня після того, як лаборанти пройдуть належну підготовку. Переваги TB-LAMP полягають у тому, що він має відносно високу пропускну здатність, не потребує використання складних інструментів, а також має вимоги до біобезпеки, аналогічні вимогам мікроскопії мазка мокротиння. З 2012 року було проведено близько 20 додаткових досліджень у 17 країнах. У січні 2016 року ВООЗ скликала засідання ГРН для розгляду даних систематичного огляду та метааналізу даних окремих учасників цих досліджень.

|  |
| --- |
| **Рекомендації** |
| 1. TB-LAMP може використовуватися як замісний тест для мікроскопії мазка мокротиння для діагностики легеневого ТБ у дорослих людей з ознаками та симптомами, що свідчать про наявність туберкульозу. *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*  2. TB-LAMP може використовуватися в якості подальшого тесту після мікроскопії мазка у дорослих людей із ознаками та симптомами, що свідчать про наявність легеневого ТБ, особливо коли необхідно додаткове тестування зразків негативного мазка мокротиння:  *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)* |
|  |
| **Примітки**  1. Ці рекомендації стосуються умов, за яких можна проводити звичайну мікроскопію мазка мокротиння. |

1. TB-LAMP не повинен використовуватися замість молекулярних швидких тестів, за допомогою яких виявляють ТБ та резистентність до рифампіцину, особливо серед популяцій, що схильні до МЛС-ТБ.
2. Тест має обмежене додаткове діагностичне значення для мікроскопії мазка мокротиння для тестування ЛЖВ, які мають ознаки та симптоми, що свідчать про наявність ТБ.
3. Ці рекомендації стосуються лише застосування TB-LAMP для тестування зразків мокротиння у пацієнтів з ознаками та симптомами, що свідчать про наявність легеневого ТБ.
4. З огляду на узагальнені дані дорослих, ці рекомендації екстраполюються на використання TB-LAMP у дітей, але з урахуванням труднощів зі збиранням зразків мокротиння у дітей.

**Опис тесту**

Реакція ампліфікації вимагає чотирьох типів праймерів, які є комплементарними до шести областей цільового гена. За температури приблизно 65°С дволанцюгова ДНК знаходиться в стані динамічної рівноваги. Один з праймерів LAMP може ренатурувати комплементарну послідовність дволанцюгової цільової ДНК, ініціюючи синтез ДНК з полімеразою; активність витіснення ланцюга потім витісняє і вивільняє одноланцюгову ДНК. Завдяки комплементарності 5’-кінцевого переднього внутрішнього праймера (відомого як FIP) і зворотного внутрішнього праймера (BIP) у сусідніх областях цільового амплікону утворюються петлеподібні структури. Це дозволяє формувати різні розміри структур, що складаються з поперемінно перевернутих повторів цільової послідовності на одному ланцюгу, що формуються у швидкій послідовності.

Додавання петельних праймерів, які містять комплементарні одноланцюговій петлевій області на 5’-кінцевій структурі шпилькоподібні послідовності, прискорюють реакцію, забезпечуючи більшу кількість вихідних точок синтезу ДНК. За допомогою циклічних праймерів можна досягти ампліфікації у 109–1010 разів протягом 15–30 хвилин. Оцінювана версія TB-LAMP включає циклічні праймери загалом на шість праймерів, що зв’язуються з вісьмома місцями. Ця вимога до однорідних послідовностей на кількох ділянках зв’язування зберігає специфічність аналізу навіть за відсутності зонда.

Метод LAMP є відносно нечутливим до накопичення ДНК та побічних продуктів ДНК (пірофосфатні солі), тому реакція триває до утворення великої кількості амплікону. Ця особливість дозволяє візуально виявити успішну ампліфікацію за допомогою дволанцюгових ДНК-зв’язувальних барвників, таких як SYBR зелений, шляхом виявлення помутніння, спричиненого осадженням пірофосфату магнію, або за допомогою неінгібіторного флуоресцентного реагенту, який гаситься у присутності двовалентних катіонів. На Рис. 2.2.1 показано кальцеїн, не погашений через засвоєння пірофосфатом двовалентних катіонів, що флуоресцують в УФ-світлі. Мутний, флуоресцентний продукт легко побачити неозброєним оком.

|  |  |
| --- | --- |
| Процедура проведення тесту має три основні етапи (Рис. 2.2.2):  1. Підготовка зразків – бактерії піддають термічній обробці для інактивації та лізису. Цей етап також включає екстракцію ДНК.  2. Ампліфікація – зразок поміщають в нагрівальний блок при температурі 67°C. За цієї температури фермент полімерази підсилює цільову ДНК.  3. Візуалізація – у пробірці міститься дволанцюгова молекула, що зв’язує ДНК, яка буде світитися під впливом ультрафіолетового світла, що означає, що виявлення може бути легко здійснено неозброєним оком. | **Рис. 2.2.1. Візуальне відображення результатів TB-LAMP в УФ-світлі** |
|  |
| LAMP: петльова ізотермічна ампліфікація; ТБ: туберкульоз; УФ: ультрафіолетове світло.  Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH», © 2021. Усі права захищені. |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Рис. 2.2.2. Опис послідовності дій при виконанні тесту TB-LAMP** | | | | | | | | | | | | |
|  | **Послідовність дій при виконанні тесту TB-LAMP** | | | | | | | | | | |  |
| **1. Передача зразків та лізис** | | | | | | | | | | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Зніміть ковпачок, щоб відкрити нагрівальну трубку з набору для екстракції ДНК Loopamp™ PURE. |  | Використовуйте піпетку-60 для повільного збору найбільш гнійної порції кожного зразка мокротиння. Потріть кінчиком піпетки по дну чашки, щоб уникнути і вирізати ланцюги. |  | Перенесіть 60 мкл мокротиння. |  | Повільно помістіть зразок у нагрівальну трубку. Повільно промийте кінчик один раз, щоб видалити мокротиння. |  | Змішайте вміст пробірки, струшуючи її. |  | Інкубуйте трубку в нагрівальному агрегаті HumaLoop T за температури 90°C протягом 5 хв. |
| **2. Екстракція ДНК за допомогою набору LoopampTM PURE** | | | | | | | | | | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Зніміть ковпачок адсорбентної трубки, але не викидайте його. |  | Накрутіть нагрівальну трубку на адсорбентну трубку. |  | Змішайте лізований зразок з порошком у пробірці для проведення адсорбції, ретельно струшуючи. |  | Струшуйте пробірку до отримання розчину молочного кольору. |  | Накрутіть ковпачок для ін’єкцій на іншу сторону пробірки для проведення адсорбції. |  | Екстрагуйте 30 мкл ДНК безпосередньо до реакційної пробірки, видавлюючи пробірку для проведення адсорбції. |
| **3. Петльова ізотермічна ампліфікація** | | | | |  |  |  | **4. Читання результату** | | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Інкубуйте пробірку догори дном впродовж 2 хвилин (скористайтеся таймером) за кімнатної температури, для відновлення реагентів у ковпачку. |  | Змішайте вміст пробірки, перевернувши її п’ять разів. |  | Струшуйте реакційну пробірку до тих пір, поки реакційна суміш не збереться на дні. |  | Інкубуйте реакційну пробірку за температури 67°С протягом 40 хв. у реакційному блоці. Інактивація проводиться шляхом подальшої стадії інкубації за температури 80°С протягом 5 хв. |  | Вставте трубку у вимірювальний пристрій та увімкніть УФ-світло. |  | Позитивні результати світяться зеленим. |
|  |  |  |  | *Представлено візуалізовану послідовність дій. Завжди користуйтеся останніми версіями «Інструкції з використання».* | | | |
| LAMP: петльова ізотермічна ампліфікація; ТБ: туберкульоз.  Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH», © 2021. Усі права захищені. | | | | | | | | | | | | |

**Обґрунтування та дані**

Розглянуті дані та це керівництво щодо політики застосовуються лише до використання комерційного ручного тесту TB-LAMP. Відповідно до стандартів ВООЗ щодо оцінки даних при формулюванні рекомендацій щодо політики,застосовувався підхід GRADE. GRADE забезпечує структуровану основу для визначення якості даних та надання інформації про силу рекомендацій, використовуючи питання PICO, погоджені ГРН. PICO посилається на наступні чотири елементи, які слід включити до питань, що регулюють систематичний пошук даних: *популяція*, на яку спрямовано дію чи *заходи* (у випадку систематичного огляду точності діагностичних тестів, P – це популяція, яка вивчається), *заходи* (I – індексний тест), *порівняння* (C – порівняльний тест або тести) та *результат* (O – це зазвичай чутливість та специфічність). Питання PICO для огляду наведено у Вставці 2.2.1.

Огляд включав усі перспективні дослідження, які оцінювали використання TB-LAMP на зразках мокротиння у дорослих з ознаками та симптомами, що свідчать про захворювання на легеневий ТБ, які проводилися в умовах із проміжним або високим тягарем ТБ. Було визначено двадцять досліджень, включаючи всі дослідження, які були безпосередньо проведені FIND або фінансувалися FIND після подання заявок. Учасники дослідження, яких не могли класифікувати як таких, що мають позитивний або негативний результат аналізу на ТБ на основі описаних нижче референс стандартів, були виключені.

**Вставка 2.2.1. Питання PICO, відповідь на які має надати ГРН**

1 Яка діагностична точність TB-LAMP для виявлення легеневого ТБ у дорослих, коли TB-LAMP використовується в якості замісного тесту для мікроскопії мазка мокротиння порівняно з посівом в якості референс стандарту? (Результати були стратифіковані за ВІЛ-статусом).

2. Яка діагностична точність TB-LAMP для виявлення легеневого ТБ у дорослих, коли TB-LAMP використовується в якості додаткового тесту після отримання негативного результату мікроскопії мазка мокротиння порівняно з посівом в якості референс стандарту?

3. Яка різниця в діагностичній точності між TB-LAMP та тестом Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, США) для виявлення легеневого ТБ щодо мікобактеріального посіву серед усіх дорослих?

4. Яка частка невизначених або недійсних результатів, коли TB-LAMP використовується для виявлення легеневого ТБ серед усіх дорослих та серед ВІЛ-позитивних дорослих?

Для класифікації статусу наявності ТБ використовували перелічені нижче референс стандарти мікобактеріального посіву. В дослідженнях, які відповідали критеріям відбору, проводили один або кілька посівів мокротиння у твердих середовищах (Левенштайн-Дженсен (Löwenstein–Jensen)) або у рідких середовищах, використовуючи пробірку з індикатором росту мікобактерій BACTEC™ (MGIT; Becton Dickinson, Franklin Lakes, США), або у рідких і твердих середовищах. Для врахування різної кількості посівів, проведених в ході досліджень, та різної кількості результатів посівів, доступних для учасників, для оцінки діагностичної точності були використані три

ієрархічні орієнтири на основі посівів.

**Стандарт 1** містив:

* ТБ: принаймні одна позитивна культура була з підтвердженим MTBК методом тестування.
* ТБ відсутній: на двох різних зразках мокротиння відсутні позитивні та є принаймні два негативні результати посівів.

**Стандарт 2** містив:

* ТБ: принаймні одна позитивна культура була з підтвердженим MTBК методом тестування.
* ТБ відсутній: На хоча б одному зразку мокротиння відсутні позитивні та є принаймні два негативні результати посівів.

**Стандарт 3** містив:

* ТБ: принаймні одна позитивна культура була з підтвердженим MTBК методом тестування.
* ТБ відсутній: Відсутні позитивні та є принаймні один негативний результат посівів.

В усіх трьох стандартах очікується компроміс між результатом підтвердженого діагнозу ТБ (найвищий – за Стандартом 1 та найнижчий – за Стандартом 3) та кількістю досліджень або учасників, що брали участь в аналізі (найнижчий – за Стандартом 1 та найвищий – за Стандартом 3). Таким чином, використовуючи Стандарт 1, можливість отримання хибнонегативних результатів індексного тестування є найвищою, а для хибнопозитивних результатів індексного тестування – найнижчою. Також, використовуючи Стандарт 1, очікується, що кількість врахованих досліджень та учасників, які брали участь у дослідженні, буде найменшою, оскільки вона виключає дослідження, які проводилися лише на одному посіві, та учасників дослідження, для яких був доступний лише один негативний результат посіву через зараження посіву; і навпаки, використовуючи Стандарт 3, кількість досліджень та учасників дослідження є найвищою.

З 4760 дорослих, які відповідають критеріям відбору для включення до аналізу, 1810 учасників (38%) у семи дослідженнях отримали статус «Стандарт 1», 3110 учасників (65%) у 10 дослідженнях отримали статус «Стандарт 2», та 4596 учасників (97%) у 13 – отримали статус «Стандарт 3» (Табл. 2.2.1).

Ефективність тесту була розрахована за допомогою трьох різних референс стандартів для наступних сценаріїв:

1. TB-LAMP в якості замісного тесту для проведення мікроскопії мазка мокротиння;
2. TB-LAMP в якості замісного тесту для проведення мікроскопії мазка мокротиння серед ЛЖВ;
3. TB-LAMP в якості додаткового тесту для проведення мікроскопії мазка мокротиння в осіб з негативним результатом; та
4. TB-LAMP при рівних умовах порівняння з Xpert MTB/RIF.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.2.1. TB-LAMP в якості замісного тесту для проведення мікроскопії мазка: оцінки об’єднаної чутливості та специфічності** | | | |
|  | **Референс стандартa** | **Об’єднана чутливістьб** | **Об’єднана специфічністьб** |
| **Заміна мікроскопії мазка мокротиння** | Стандарт 1 | 77,7 (71,2-83,0) | 98,1 (95,7-99,2) |
| Стандарт 2 | 76,0 (69,9-81,2) | 98,0 (96,0-99,0) |
| Стандарт 3 | 80,3 (70,3-87,5) | 97,7 (96,1-98,7) |
| **Заміна мікроскопії мазка для ЛЖВ** | Стандарт 1 | н/з | н/з |
| Стандарт 2 | 63,8 (49,0-76,4) | 98,8 (85,1-99,9) |
| Стандарт 3 | 73,4 (51,9-87,6) | 95,0 (64,0-99,5) |
| **Додатковий тест для мікроскопії мазка мокротиння в осіб з негативним результатом** | Стандарт 1 | 42,1 (30,0-55,3) | 98,4 (95,9-99,4) |
| Стандарт 2 | 42,2 (27,9-57,9) | 98,0 (96,0-99,0) |
| Стандарт 3 | 40,3 (27,9-54,0) | 97,7 (96,1-98,6) |
| **Порівняно з Xpert MTB/RIF** | Стандарт 1 | 81,1 (70,6-88,5) | 98,2 (95,9-99,2) |
| Стандарт 2 | 80,4 (73,4-85,9) | 97,4 (94,9-98,7) |
| Стандарт 3 | 84,0 (75,6-90,0) | 97,2 (94,4-98,6) |

LAMP: петльова ізотермічна ампліфікація; н/з: не застосовується; ЛЖВ: люди, які живуть з вірусом імунодефіциту людини;

SSM: мікроскопія мазка мокротиння; ТБ: туберкульоз.

a Всі референс стандарти класифікують хворих на ТБ наступним чином: якщо у ≥1 позитивному результаті посіву було підтверджено *M. tuberculosis* методом тестування.

Щоб віднести пацієнта до осіб без підтвердженого захворювання на туберкульоз, у нього не повинно бути позитивних та (i) принаймні двох негативних результатів посівів на двох різних зразках мокротиння (Стандарт 1), (ii) щонайменше двох негативних результатів посівів на одних і тих же зразках мокротиння (Стандарт 2) або (iii) принаймні один негативний результат посіву (Стандарт 3).

б Значення – це відсотки (95% довірчі інтервали).

Деталі досліджень, включених до поточного аналізу, наведені у **Вебдодатку 1.4** «Тести TB-LAMP».

Огляд результатів та даних щодо оцінки якості доказових даних доступний у **Вебдодатку 2.4** «Профілі GRADE: тести TB-LAMP».

**Аналіз співвідношення витрати / ефективність**

Для аналізу витрат було проведено аналіз мікровитрат за принципом «знизу вгору» – метою було визначити, виміряти та оцінити всі ресурси, що мають значення для забезпечення TB-LAMP та тестами Xpert MTB/RIF як звичайними діагностичними тестами у периферійних лабораторіях Малаві та В’єтнаму. Дві стратегії TB-LAMP (використовувані в якості замісного тесту для проведення мікроскопії мазка мокротиння і в якості додаткового тесту до мікроскопії мазка мокротиння для подальшого тестування у пацієнтів з негативним результатом мазка) порівнювали з алгоритмом базового випадку з мазком мокротиння, мікроскопією мазка з подальшим клінічним діагнозом у пацієнтів з негативним результатом мікроскопії.

Середньозважений показник на тест TB-LAMP становив 13,78–16,22 дол. США, а для тесту Xpert MTB/RIF – 19,17–28,34 дол. США, коли ці тести використовувались в якості звичайних діагностичних тестів в усіх лабораторіях периферійного рівня в обох країнах. Витрати першого року, необхідні для впровадження в периферійні лабораторії із середнім навантаженням (10–15

тестів мікроскопії мазка мокротиння на день) у В’єтнамі, склали 26 917 доларів США для TB-LAMP та 43 325 доларів США для Xpert MTB/RIF. Ці витрати були приблизно на 3000 доларів США нижчі у Малаві через менші експлуатаційні витрати та витрати на персонал. Аналогічно, TB-LAMP був значно дешевшим для впровадження, становивши 9,33% звітного гнучкого бюджету на 2014 рік, у Малаві та 17,2% у В’єтнамі; для порівняння: впровадження аналізу Xpert MTB/RIF становило 18% звітного гнучкого бюджету для боротьби з ТБ у Малаві та 37% у В’єтнамі. В ході аналізу співвідношення витрати / ефективність обидва сценарії TB-LAMP покращили рівень виявлення випадків захворювання, і обидві стратегії були економічно ефективними у порівнянні з пороговими рівнями готовності ВООЗ.

Результати аналізу співвідношення витрати / ефективність свідчать про те, що TB-LAMP є потенційно ефективною альтернативою базовому випадку мікроскопії мазка мокротиння та клінічної діагностики в умовах, коли аналіз Xpert MTB/RIF не може бути проведений через інфраструктурні вимоги, включаючи безперервне живлення. Однак враховуючи нездатність TB-LAMP виявити рифампіцин-резистентний туберкульоз (Риф-ТБ) та його неоптимальну чутливість до виявлення ТБ серед ЛЖВ, національні розробники політики повинні обережно оцінювати придатність до експлуатації та фактори вартості перед впровадженням цієї технології.

**Рекомендації щодо впровадження**

Систематичний огляд підтримує використання TB-LAMP в якості замісного тесту для мікроскопії мазка, для діагностики легеневого ТБ у країнах з проміжним або високим тягарем туберкульозу. Однак аналіз Xpert MTB/RIF повинен залишатися кращим діагностичним тестом для тих, у кого підозрюється ТБ, за умови наявності достатніх ресурсів та інфраструктури для підтримки його проведення, враховуючи дані, його здатність одночасно ідентифікувати резистентність до рифампіцину та той факт, що він автоматизований.

* Для реалізації TB-LAMP потрібно вирішити кілька оперативних питань, таких як, наприклад, потреба в електроенергії, відповідне зберігання та утилізація відходів, моніторинг запасів та контроль температури у місцях зберігання, коли температури перевищують рекомендації виробника (зараз це 30°C для TB-LAMP).
* TB-LAMP розроблений та оцінений для виявлення *M. tuberculosis* у зразках мокротиння. Його використання в інших зразках (наприклад, в сечі, сироватці, плазмі крові, СМР чи інших рідинах організму) не було оцінене належним чином.
* Прийняття TB-LAMP не виключає необхідності проведення мікроскопії мазка, яка повинна використовуватися для контролю за лікуванням хворих на ТБ. Однак попит на звичайну мікроскопію мокротиння може зменшитися в умовах, коли TB-LAMP повністю або частково замінює звичайну мікроскопію мокротиння.
* TB-LAMP не повинен замінювати тест Xpert MTB/RIF, оскільки останній одночасно виявляє *M. tuberculosis* та резистентність до рифампіцину, є автоматизованим і порівняно простим у виконанні.
* В умовах, коли тест Xpert MTB/RIF неможливо здійснити (наприклад, через невідповідне електропостачання або надмірну температуру, вологість чи пил), TB-LAMP може бути прийнятною альтернативою.

**Пріоритети наукових досліджень**

* Оцінка діагностичних алгоритмів у різних епідеміологічних та географічних умовах та популяціях пацієнтів.
* Проведення більш ретельних досліджень з більш високими референс стандартами якості (включаючи кілька видів зразків, в тому числі позалегеневі) для підвищення довіри до оцінок специфічності.
* Визначення потреб у навчанні та оцінки компетентності та якості.
* Збір додаткових даних щодо впливу на початок лікування ТБ, захворюваність та смертність.
* Виконання конкретних для країни аналізів співвідношення витрати / ефективність та економічної доцільності для цільового використання TB-LAMP в різних програмних умовах.
* Дотримання Стандартів звітності про дослідження діагностичної точності (STARD) для майбутніх досліджень *(23)*

**Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM)**

Тести на виявлення антигену ліпоарабіноманнану (LAM) у сечі, стали потенційними тестами на ТБ для проведення у клінічних умовах. Наявні на сьогодні аналізи сечі LAM мають субоптимальну чутливість, і тому не підходять в якості загальних діагностичних тестів на туберкульоз. Однак, на відміну від традиційних методів діагностики, вони демонструють покращену чутливість до діагностики ТБ серед осіб, коінфікованих ВІЛ. Оцінена чутливість ще більша у пацієнтів з низькою кількістю клітин CD4. На цей час тест-смужки для проведення ліпоарабіноманнанового тесту бокового зсуву у сечі (LF-LAM) Alere Determine TB LAM Ag (США), далі – AlereLAM – це єдиний комерційно доступний тест сечі LAM, який потенційно можна використовувати в якості тесту на ТБ у пацієнтів з розвиненою ВІЛ-імунодепресією, а також сприяти ранньому початку лікування ТБ.

**Рекомендації**

|  |
| --- |
| **У стаціонарних умовах**  1. У стаціонарних умовах ВООЗ сильно рекомендує використовувати LF-LAM для діагностики активної форми туберкульозу у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей:  1.1. з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого) *(****сильна*** *рекомендація; помірна якість доказових даних щодо ефектів від проведених заходів)*; або  1.2. із пізньою стадією ВІЛ-інфекції14 або тяжко хворими15  *(****сильна*** *рекомендація; помірна якість доказових даних щодо ефектів від проведених заходів)*; або |
| 14 Для дорослих, підлітків і дітей віком від 5 років «пізня стадія ВІЛ-інфекції» визначається при числі клітин CD4 менше 200 клітин/мм3 або клінічній стадії 3 або 4 за класифікацією ВООЗ на момент звернення за медичною допомогою. Усі діти віком до 5 років, хворі на ВІЛ, повинні розглядатися як такі, що мають пізню стадію ВІЛ-інфекції на момент звернення за медичною допомогою.  15 Статус «важко хворий» визначається основі чотирьох ознак небезпеки: частота дихання понад 30/хв., температура понад 39°С, частота серцевих скорочень понад 120/хв і неможливість ходити без допомоги. |

|  |
| --- |
| 1.3. незалежно від ознак та симптомів ТБ та кількості клітин CD4, що становить менше 200 клітин/мм3  *(****сильна*** *рекомендація; помірна якість доказових даних щодо ефектів від проведених заходів).*  **В амбулаторних умовах**  2. ВООЗ рекомендує використовувати LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей:  2.1. з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого) або важко хворих  ***(умовна рекомендація****, низька якість доказових даних щодо точності тестувань); та*  2.2. незалежно від ознак та симптомів ТБ та кількості клітин CD4, що становить менше 100 клітин/мм3  ***(умовна*** *рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тестувань).*  **В амбулаторних умовах**  3. ВООЗ рекомендує використовувати LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей:  3.1. без оцінки симптомів ТБ  ***(сильна*** *рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тестувань);*  3.2. без симптомів ТБ та з невідомою кількістю клітин CD4, або без симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4, що перевищує або дорівнює 200 клітинам/мм3  ***(сильна*** *рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тестувань); та*  3.3. без симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4 100-200 клітин/мм3.  ***(умовна*** *рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тестувань).* |
|  |

**Примітки**

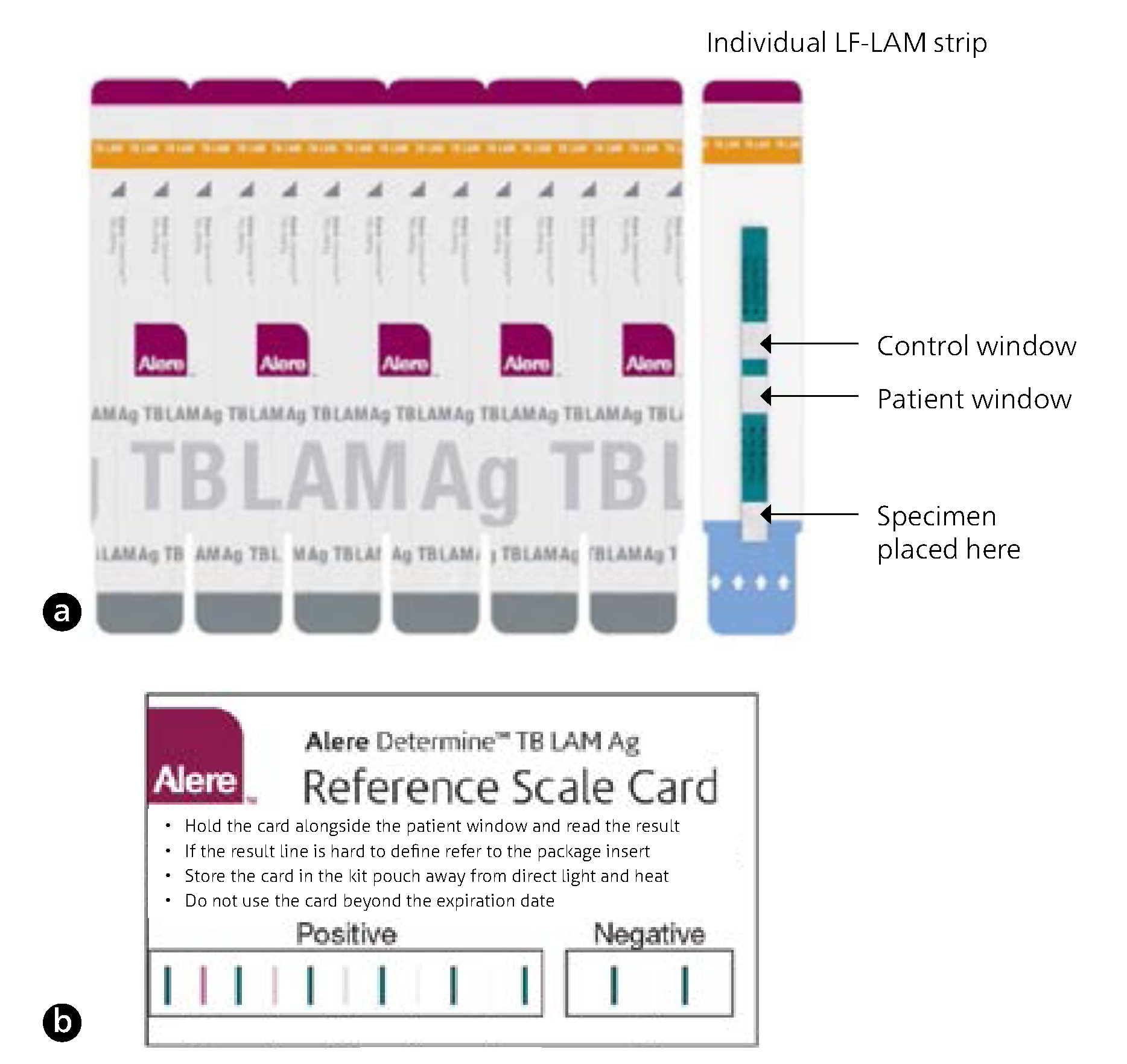
1. Розглянуті дані та рекомендації стосуються тільки використання AlereLAM, оскільки інші внутрішні аналізи на основі LAM не були належним чином перевірені або використані поза обмежених параметрів досліджень. Будь-який новий або загальний аналіз на основі LAM має пройти адекватну валідацію в умовах передбачуваного використання.
2. Усі пацієнти з ознаками та симптомами легеневого ТБ, у яких виділяється мокротиння, повинні надати як мінімум один зразок мокротиння для аналізу Xpert® MTB/RIF (Ultra) в якості первинного діагностичного тесту. Сюди також відносяться діти та підлітки, що живуть з ВІЛ, які можуть надати зразок мокротиння.
3. Ці рекомендації стосуються також підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ, на основі узагальнення даних про дорослих, враховуючи дуже обмежені дані для цих груп населення.
4. LF-LAM слід використовувати як доповнення до клінічного судження у поєднанні з іншими тестами; він не повинен використовуватися як заміна або вибір тактики лікування.

**Опис тесту**

Тест сечі LF-LAM AlereLAM – це комерційно доступний тест для діагностики активної форми ТБ в умовах стаціонару *(24)*. AlereLAM – це імуноаналіз із захопленням антигену або антитіла, який виявляє антиген LAM у сечі, LAM – ліпополісахарид, присутній у клітинних стінках мікобактерій, який звільняється від метаболічно активних або дегенеруючих бактеріальних клітин під час захворювання на ТБ *(24, 25)*.

AlereLAM виконується вручну шляхом нанесення 60 мкл сечі на тест-смужку (білий тампон, позначений символами стрілок на Рис. 2.2.3a) та витримування за кімнатної температури протягом 25 хвилин. Потім смужку оглядають візуально, щоб відшукати видимі смуги. Інтенсивність будь-якої видимої смуги на тест-смужці оцінюють, порівнюючи її з інтенсивністю смуг на контрольній картці, що постачається виробником (як показано в прикладі на Рис. 2.2.3b).

**Рис. 2.2.3. Alere Determine TB LAM Ag тести (AlereLAM): (а) індивідуальна тест-смужка та (b) контрольна картка, що додається до тест-смужки для «оцінки за шкалою» результату тесту та визначення позитивності**



Тест для діагностики туберкульозу Alere Determine™ TB LAM Ag

Довідкова картка зі шкалою

**Alere**

• Тримайте картку поруч з вікном пацієнта і читайте результат

• Якщо рядок результатів важко визначити, зверніться до листка-вкладишу

• Зберігайте картку в сумці-наборі подалі від прямого світла і тепла

• Не використовуйте картку після закінчення терміну придатності

Негативний

Позитивний

Розмістити зразок тут

Контрольне віконце

Віконце результату пацієнта

Індивідуальна смужка LF-LAM

Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Abbott», © 2021. Усі права захищені *(24).*

AlereLAM розглядається як діагностичний тест, який може використовуватися в поєднанні з існуючими тестами для діагностики ВІЛ-асоційованого ТБ.

**Обґрунтування та дані**

ВООЗ замовила проведення систематичного огляду, що узагальнює наявну наукову літературу щодо точності AlereLAM для діагностики ТБ у ЛЖВ як частини процесу ВООЗ для розробки оновлених рекомендацій щодо використання аналізу AlereLAM.

Питання PICO у Вставці 2.2.2 були розроблені, щоб створити основу для пошуку, зберігання та аналізу даних.

**Вставка 2.2.2. Питання PICO**

**1. Яка точність діагностики LF-LAM для діагностики ТБ у всіх ВІЛ-позитивних дорослих та дітей з ознаками та симптомами ТБ?**

• у стаціонарних умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку)

• в амбулаторних умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку)

• в усіх умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку)

• у стаціонарних умовах (діти віком ≤5 років)

• в амбулаторних умовах (діти віком ≤5 років)

• в усіх умовах (діти віком ≤5 років)

**2. Яка точність діагностики LF-LAM для діагностики ТБ у всіх ВІЛ-позитивних дорослих та дітей, незалежно від ознак та симптомів ТБ?**

• у стаціонарних умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку)

• в амбулаторних умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку)

• в усіх умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку)

• у стаціонарних умовах (діти віком ≤5 років)

• в амбулаторних умовах (діти віком ≤5 років)

• в усіх умовах (діти віком ≤5 років)

**3. Яка точність діагностики LF-LAM для діагностики ТБ у дорослих з пізньою стадією ВІЛ-інфекції, незалежно від ознак та симптомів ТБ?**

• у стаціонарних умовах, кількість клітин CD4 ≤200

• в амбулаторних умовах, кількість клітин CD4 ≤200

• в усіх умовах, кількість клітин CD4 ≤200

• у стаціонарних умовах, кількість клітин CD4 ≤100

• в амбулаторних умовах, кількість клітин CD4 ≤100

• в усіх умовах, кількість клітин CD4 ≤100

**4. Чи може використання LF-LAM у ВІЛ-позитивних дорослих зменшити смертність, пов’язану з пізньою стадією ВІЛ-інфекції?**

• в усіх умовах

• у стаціонарних умовах

• в амбулаторних умовах

• в осіб з кількістю клітин CD4 ≤200

• у стаціонарних умовах, кількість клітин CD4 ≤200

• в амбулаторних умовах, кількість клітин CD4 ≤200

В огляді виявлено 15 унікальних опублікованих досліджень, які оцінювали точність AlereLAM у дорослих, та інтегровано дев’ять нових досліджень, виявлених після первинних оглядів ВООЗ та Cochrane у 2015 та 2016 роках відповідно*(26, 27)*.Всі дослідження, включені до систематичного огляду, проводилися у країнах із високим тягарем ТБ/ВІЛ. Про позитивні результати AlereLAM повідомлялося відповідно до оновлених рекомендацій виробника щодо інтерпретації тестів (класифіковано за шкалою від 1 до 4, залежно від інтенсивності смуги). Усі аналізи були виконані відповідно до МРС.

• в осіб з кількістю клітин CD4 ≤100

• у стаціонарних умовах, кількість клітин CD4 ≤100

• в амбулаторних умовах, кількість клітин CD4 ≤100

**5. Додаткові питання:**

• Які порівняльні витрати, доступність та співвідношення витрати / ефективність від впровадження LF-LAM (AlereLAM порівняно з FujiLAM) на основі огляду опублікованої літератури та оцінок?

• Чи можливі наслідки для принципу рівності пацієнтів від впровадження LF-LAM (AlereLAM порівняно з FujiLAM) на основі огляду опублікованої літератури та оцінок?

• Які наслідки щодо прав людини від впровадження LF-LAM на основі огляду опублікованої літератури та порівняльного аналізу двох доступних LF-LAM (AlereLAM порівняно з FujiLAM)?

У 15 включених дослідженнях брали участь 6814 учасників, з яких 1761 (26%) мали ТБ. У ході восьми досліджень оцінювалася точність AlereLAM для діагностики ТБ в учасників з ознаками та симптомами ТБ; у цих дослідженнях брали участь 3449 учасників, з них 1277 (37%) хворіли на ТБ. Сім досліджень оцінювали точність AlereLAM для діагностики невибраних учасників, які мали або не мали ознак та симптомів ТБ при реєстрації; у цих дослідженнях було задіяно 3365 учасників, з яких 439 (13%) мали ТБ.

Усі дослідження проводилися в країнах з високим тягарем ТБ/ВІЛ, які були віднесені до країн з низьким або середнім рівнем доходу. Дослідження мали суттєві відмінності за такими характеристиками: досліджувана популяція («дослідження з учасниками симптоматики» та «дослідження з невибраними учасниками»), умови (стаціонарні проти амбулаторних), середня кількість клітин CD4, поширеність ТБ, включення та виключення учасників на основі можливості виробляти мокротиння, а також включення пацієнтів на основі їх обстеження на легеневий ТБ або/та позалегеневий ТБ.

Більшість досліджень повідомили, що дійсний результат AlereLAM був отриманий при першій спробі всіх тестів. Незрозумілі результати тесту (<1%) були зареєстровані тільки в трьох дослідженнях *(28-30)*.

**Підсумок результатів**

Для діагностики ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, які мають ознаки та симптоми ТБ, діагностична точність AlereLAM така:

* у *стаціонарних* умовах чутливість становить 52% (40–64%)16, а специфічність – 87% (78–93%);
* в *амбулаторних* умовах чутливість становить 29% (17–47%), а специфічність – 96% (91–99%); та
* в *усіх* умовах чутливість становить 42% (31–55%), а специфічність – 91% (85–95%).

Для діагностики ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, незалежно від ознак та симптомів ТБ, діагностична точність AlereLAM така:

* у *стаціонарних* умовах чутливість становить 62% (41-83%), а специфічність – 84% (48-96%);
* в *амбулаторних* умовах чутливість становить 31% (18-47%), а специфічність – 95% (87-99%); та
* в *усіх* умовах чутливість становить 35% (22-50%), а специфічність – 95% (89-98%).

Для діагностики ТБ у дорослих з пізньою стадією ВІЛ-інфекції, незалежно від ознак та симптомів ТБ, діагностична точність AlereLAM (обмежені дані) є наступною:

* у *стаціонарних* умовах кількість клітин CD4 ≤200, чутливість – 64% (35–87%), а специфічність – 82% (67-93%) (одне дослідження);
* в *амбулаторних* умовах кількість клітин CD4 ≤200, чутливість – 21% (8-48%), а специфічність – 96% (89-99%);
* в *усіх* умовах кількість клітин CD4 ≤200, чутливість – 26% (9-56%), а специфічність – 96% (87-98%);
* у *стаціонарних* умовах кількість клітин CD4 ≤100, чутливість – 57% (33-79%), а специфічність – 90% (69-97%);
* в *амбулаторних* умовах кількість клітин CD4 ≤100, чутливість – 40% (20-64%), а специфічність – 87% (68-94%); а
* в *усіх* умовах кількість клітин CD4 ≤100, чутливість – 47% (30-64%), а специфічність – 90% (77-96%).

Для діагностики ТБ у ВІЛ-позитивних дітей діагностична точність AlereLAM (обмежені дані) є наступною:

• в *усіх* умовах, зокрема для всіх дітей, в ході індивідуальних досліджень показники чутливості та специфічності були:

– 42% (15–72%) та 94% (73–100%) (одне дослідження, проведене в амбулаторних умовах);

– 56% (21–86%) та 95% (90–98%) (одне дослідження, проведене у стаціонарних умовах); і

– 43% (23–66%) та 80% (69–88%) (одне дослідження, проведене як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах).

Для використання AlereLAM для зниження смертності, пов’язаної з пізньою стадією ВІЛ-інфекції (два рандомізовані дослідження):

* об'єднаний коефіцієнт ризику для смертності становив 0,85 (0,76-0,94); та
* абсолютний ефект був на 35 менше смертей на 1000 (від 14 до 55 менше) (PICO 4).

У Таблиці 2.2.2 представлені об’єднані результати чутливості та специфічності для AlereLAM щодо МРС, згрупованого за популяцією дослідження, діагностики ТБ серед «симптоматичних учасників» та діагностики ТБ серед «невибраних учасників”.

16 Цифри в дужках показали 95% достовірний інтервал (CrI).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.2.2. AlereLAM об’єднана чутливість і специфічність для діагностики ТБ в залежності від досліджуваної популяції** | | | | | | | | |
| **Тип аналізу** | **Симптоматичні учасники** | | | | **Невибрані учасники** | | | |
| **Дослідження (загальна кількість учасників)** | **Учасники з ТБ** | **Об'єднана чутливість (95% CrI)** | **Об'єднана специфічність (95% CrI)** | **Дослідження (загальна кількість учасників)** | **Учасники з ТБ** | **Об'єднана чутливість (95% CrI)** | **Об'єднана специфічність (95% CrI)** |
| **Сумарна похибка** | 8 досліджень  (3449) | 1277  (37%) | 42%  (31-55%) | 91%  (85-95%) | 7 досліджень  (3365) | 432  (13%) | 35%  (22-50%) | 95%  (89-98%) |
| **В умовах** | | | | | | | | |
| **стаціонару** | 6 досліджень  (2253) | 868  (39%) | 52%  (40-64%) | 87%  (78-93%) | 3 дослідження  (537) | 159  (30%) | 62%  (41-83%) | 84%  (48-96%) |
| **Амбулаторне** | 4 дослідження  (1196) | 409  (34%) | 29%  (17-47%) | 96%  (91-99%) | 6 досліджень  (2828) | 273  (10%) | 31%  (18-47%) | 95%  (87-99%) |
| **За кількістю клітин CD4** | | | | | | | | |
| **CD4>200** | 3 дослідження  (738) | 163  (22%) | 16%  (8-31%) | 94%  (81-97%) | 1 дослідженняa  (156) | 11  (7%) | Не застосовується | Не застосовується |
| **CD4 ≤200** | 4 дослідження  (1825) | 722  (40%) | 45%  (31-61%) | 89%  (77-94%) | 2 дослідження  (706) | 82  (12%) | 26%  (9-56%) | 96%  (87-98%) |
| **CD4>100** | 4 дослідження  (1519) | 425  (28%) | 17%  (10-27%) | 95%  (89-98%) | 4 дослідження  (952) | 115  (12%) | 20%  (10-35%) | 98%  (95-99%) |
| **CD4 ≤100** | 4 дослідження  (1239) | 512  (41%) | 54%  (38-69%) | 88%  (77-94%) | 3 дослідження  (417) | 130  (31%) | 47%  (40-64%) | 90%  (77-96%) |
| **CD4 101-200** | 4 дослідження  (586) | 210  (36%) | 24%  (14-38%) | 90%  (77-96%) | 1 дослідженняb  (103) | 13  (13%) | Не застосовується | Не застосовується |
| **За допомогою CD4 та умов** | | | | | | | | |
| **CD4 ≤200 у стаціонарних умовах** | 2 дослідження  (1009) | 348  (34%) | 54%  (34-73%) | 80%  (58-91%) | 1 дослідженняc  (54) | 14  (26%) | Не застосовується | Не застосовується |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Вид** | **Симптоматичні учасники** | | | | **Невибрані учасники** | | | |
| **Дослідження (загальна кількість учасників)** | **Учасники з ТБ** | **Об'єднана чутливість (95% CrI)** | **Об'єднана специфічність (95% CrI)** | **Дослідження (загальна кількість учасників)** | **Учасники з ТБ** | **Об'єднана чутливість (95% CrI)** | **Об'єднана специфічність (95% CrI)** |
| **CD4 ≤100 у стаціонарних умовах** | 2 дослідження  (734) | 270  (37%) | 61%  (40-78%) | 81%  (61-91%) | 2 дослідження  (200) | 84  (42%) | 57%  (33-79%) | 90%  (69-97%) |
| **CD4**  **101-200**  **у стаціонарних умовах** | 2 дослідження  (275) | 78  (28%) | 32%  (16-57%) | 81%  (55-92%) | 1 дослідженняd  (9) | 4  (44%) | Не застосовується | Не застосовується |
| **CD4 ≤200 в амбулаторних умовах** | 1 дослідженняe  (249) | 97  (39%) | Не застосовується | Не застосовується | 2 дослідження  (652) | 68  (10%) | 21%  (8-48%) | 96%  (89-99%) |
| **CD4 ≤100 в амбулаторних умовах** | 1 дослідженняf  (121) | 48  (40%) | Не застосовується | Не застосовується | 2 дослідження  (217) | 46  (21%) | 40%  (20-64%) | 87%  (68-94%) |
| **CD4**  **101-200**  **в амбулаторних умовах** | 1 дослідженняg  (128) | 51  (40%) | Не застосовується | Не застосовується | 1 дослідженняh  (94) | 9  (10%) | Не застосовується | Не застосовується |

AlereLAM: Ліпоарабіноманнановий аналіз на ТБ Alere Determine ™; CrI: достовірний інтервал; ТБ: туберкульоз.

a *(7, 26)*, чутливість 27% (6–61%); специфічність 99% (96–100%).

b *(7, 26)*, чутливість 38% (14–68%); специфічність 99% (94–100%).

c *(7, 26)*, чутливість 64% (35-87%); специфічність 82% (67-93%).

d *(7, 26)*, чутливість 75% (19-99%); специфічність 100% (48–100%).

e *(4, 23)*, чутливість 24% (16-33%); специфічність 94% (89-97%).

f *(4, 23)*, чутливість 30% (18-46%); специфічність 93% (85-98%).

g *(4, 23)*, чутливість 18% (8-31%); специфічність 95% (87-99%).

h *(7, 26)*, чутливість 22% (3-60%); специфічність 99% (94–100%).

Більш детально наведено у **Вебдодатку 4.12** «LF-LAM для виявлення активної форми туберкульозу в осіб, що живуть з ВІЛ: оновлений систематичний огляд».

**Аналіз співвідношення витрати / ефективність**

Економічні докази впровадження та розширення LF-LAM обмежені. Проведені дослідження демонструють стійку тенденцію, припускаючи, що LF-LAM може бути економічно ефективним в популяції африканських дорослих, що живуть з ВІЛ (особливо серед госпіталізованих пацієнтів).

Більш детально наведено у **Вебдодатку 4.13** «Економічні оцінки LF-LAM для діагностики активної форми туберкульозу в осіб, що живуть з ВІЛ: оновлений систематичний огляд».

**Перспективи тестування**

Для якісного дослідження перспектив користувачів, протягом лютого та березня 2019 року було проведено 15 напівструктурованих опитувань клініцистів, медсестер, керівників програм, працівників лабораторії та адвокатів пацієнтів у Кенії, Південно-Африканській Республіці та Уганді. Результати показали, що LF-LAM чітко відповідає потребам та відіграє важливе значення для популяції, в якій важко діагностувати ТБ. Відповідно до глобального дискурсу щодо LF-LAM, учасники цього дослідження, як правило, розглядали LF-LAM як простий у використанні швидкий тест, який вимагає невеликого обслуговування та обладнання, а головне, для його застосування необхідно зібрати не мокроту, а сечу – зразок, який безпечніший та доступніший. Проте, передбачувані переваги зразка, час виконання, зручність для користувача, вартість і вимоги до технічного обслуговування також можуть створювати проблеми, в залежності від конкретної ситуації та можливостей, в яких використовується тест. Так само, вимоги до інфраструктури мінімальні, але все ще можуть виникнути проблеми з запасами, відсутністю місткостей для сечі та терміном зберігання. Нарешті, хоча передбачається, що час обробки складає всього 25 хвилин, у багатьох випадках лікування не починається до наступного дня.

В цілому, результати якісного дослідження свідчать про те, що вигоди переважують проблеми, особливо з огляду на відсутність життєздатних діагностичних альтернатив для даної групи пацієнтів. Ці результати також демонструють, що важливо звернути увагу на те, як функціонує діагностика. Не дивлячись на те, що технологія швидша, простіша у використанні та дешевша, ніж існуюча діагностика, це не означає, що вона обов'язково є більш успішною у впровадженні.

Більш детально викладено у **Вебдодатку 4.14** «Перспективи запровадження тесту ТБ-ЛАМ для діагностики активної форми туберкульозу: результати якісного дослідження».

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Підсумковий огляд змін у керівництві 2015 року та оновленому керівництві 2019 року** | | |
| **Застосування ліпоарабіноманнанового тесту бокового зсуву (тест сечі LF-LAM) для діагностики та скринінгу туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ. Рекомендації для регуляторних органів (2015) *(31)*** | **Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (LF-LAM) для діагностики активної форми туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ. Оновлення політики (2019) *(32)*** | **Зміни** |
| LF-LAM може використовуватися для діагностики ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих стаціонарних пацієнтів з ознаками і симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого), у яких кількість клітин CD4 **≤**100 клітин/мкл, або ВІЛ-позитивних пацієнті, які є важко хворимиa, незалежно від кількості клітин CD4 або з невідомою кількістю клітин CD4 (умовна рекомендація; низька якість доказових даних). | У стаціонарних умовах ВООЗ наполегливо рекомендує використовувати LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей:  • з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого) (сильна рекомендація; помірна якість доказових даних щодо ефектів від проведених заходів); або  • з пізньою стадією ВІЛ-інфекції;b або  • з важким захворюванням (сильна рекомендація; помірна якість доказових даних щодо ефектів від проведених заходів); або  • незалежно від ознак та симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4 <200 (сильна рекомендація; помірна якість доказових даних щодо ефектів від проведених заходів). | Підвищена сила рекомендації.  Поліпшення якості доказів.  Збільшена сфера застосування рекомендації:  – усі симптоматичні або важкохворі стаціонарні пацієнти, незалежно від кількості клітин CD4;  – усі стаціонарні пацієнти з пізньою стадією ВІЛ-інфекції; і  – стаціонарні пацієнти з ознаками та симптомами ТБ або без них, кількість клітин CD4 <200. |
| Ця рекомендація стосується також ВІЛ-позитивних дорослих пацієнтів з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого), у яких кількість клітин CD4 ≤100 клітин/мкл, або ВІЛ-позитивних важко хворих пацієнтів, незалежно від кількості клітин CD4, або з невідомим числом клітин CD4 на основі узагальнення даних стаціонарних пацієнтів. | В амбулаторних умовах ВООЗ наполегливо рекомендує використовувати LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей:  • з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого), або важко хворих (умовна рекомендація; низька якість доказових даних щодо точності випробувань); та  • незалежно від ознак та симптомів ТБ, а також з кількістю клітин CD4 <100 (умовна рекомендація; дуже низька якість доказових даних щодо точності випробувань). | Збільшена сфера застосування рекомендації:  – усі амбулаторні хворі з ознаками та симптомами ТБ або важкохворі; а також  – амбулаторні хворі з кількістю клітин CD4 <100, незалежно від ознак та симптомів ТБ. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Застосування ліпоарабіноманнанового тесту бокового зсуву (тест сечі LF-LAM) для діагностики та скринінгу туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ. Рекомендації для регуляторних органів (2015) *(31)*** | **Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (LF-LAM) для діагностики активної форми туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ. Оновлення політики (2019) *(32)*** | **Зміни** |
| За винятком випадків, детально описаних нижче, для людей з ВІЛ-інфекцією з низькою кількістю клітин CD4 або важкохворих, LF-LAM не слід використовувати для діагностики ТБ (сильна рекомендація, низька якість доказових даних). | **В амбулаторних умовах** ВООЗ не рекомендує використовувати LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей:  • без оцінки симптомів ТБ (сильна рекомендація; дуже низька якість доказових даних щодо точності тестування);  • без симптомів ТБ та з невідомою кількістю клітин CD4, або без симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4 ≥200 (сильна рекомендація; дуже низька якість доказових даних щодо точності тестування); або  • без симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4 100-200 (умовна рекомендація; дуже низька якість доказових даних щодо точності тестування). | Краще визначення груп пацієнтів для негативної рекомендації проти використання LF-LAM. |
| LF-LAM **не слід** використовувати як скринінговий тест на ТБ (сильна рекомендація, низька якість доказових даних). | Див. наведені вище рекомендації для застосування в амбулаторних та стаціонарних хворих, в яких LF-LAM пропонується для використання, незалежно від ознак і симптомів ТБ.  Див. вище рекомендації для застосування в амбулаторних пацієнтів для ситуацій, в яких ВООЗ не рекомендує використання LF-LAM. | Уточнення рекомендації щодо використання серед осіб з ознаками та симптомами ТБ та без них (тобто, незалежно від ознак та симптомів):  – LF-LAM сильно рекомендується для пацієнтів з пізньою стадією ВІЛ-інфекції, а також людей, які мають кількість клітин CD4 <200, незалежно від симптомів; та  – LF-LAM пропонується для амбулаторних пацієнтів із кількістю клітин CD4 <100, незалежно від симптомів.  Див. вище для пацієнтів з рекомендаціями проти використання. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Застосування ліпоарабіноманнанового тесту бокового зсуву (тест сечі LF-LAM) для діагностики та скринінгу туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ. Рекомендації для регуляторних органів (2015) *(31)*** | **Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (LF-LAM) для діагностики активної форми туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ. Оновлення політики (2019) *(32)*** | **Зміни** |
| Ці рекомендації стосуються також ВІЛ-позитивних дітей з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого) на основі узагальнення даних від дорослих, беручи до уваги дуже обмежені дані та стурбованість щодо низької специфічності аналізу LF-LAM у дітей. | Ці рекомендації стосуються також підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ, на основі узагальнення даних від дорослих, визнаючи, що дані для цих груп населення обмежені. |  |
| ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; LF-LAM: ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву; ТБ: туберкульоз; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров’я.  а «Тяжко хворий» визначається на основі чотирьох ознак: частота дихання більше 30/хвилину, температура тіла понад 39°C, частота серцевих скорочень більше 120/хвилину і неможливість ходити без сторонньої допомоги.  b Пізня стадія ВІЛ-інфекції: для дорослих, підлітків і дітей віком від 5 років «пізня стадія ВІЛ-інфекції» визначається при числі клітин CD4 менше 200 клітин/мм3 або клінічній стадії 3 або 4 за класифікацією ВООЗ на момент звернення за медичною допомогою. Усі діти, хворі на ВІЛ, віком до 5 років повинні розглядатися як такі, що мають прогресуюче захворювання на момент звернення за медичною допомогою. | | |

**Пріоритети наукових досліджень**

* Розробка простих, більш точних тестів, заснованих на виявленні LAM, з потенціалом використання для ВІЛ-негативних груп населення.
* Оцінка використання LF-LAM у ЛЖВ без ознак та симптомів ТБ.
* Оцінка використання LF-LAM у дітей та підлітків із ВІЛ.
* Оцінка поєднання паралельного використання LF-LAM та швидкої якісної системи підрахунку клітин CD4.
* Проведення дослідження впровадження прийнятності, масштабування і впливу LF-LAM у звичайних клінічних умовах.
* Проведення якісного дослідження перспектив користувача LF-LAM щодо питань доцільності, доступності та рівності.
* Проведення дослідження впровадження LF-LAM, інтегрованого в пакети допомоги при ВІЛ.
* Оцінка ефективності LF-LAM в ході розвитку епідемії ВІЛ-інфекції та госпіталізації більшого числа людей, які отримують лікування з придушенням вірусного навантаження.
* Оцінка співвідношення витрати / ефективність LF-LAM.
* Оцінка інших швидких тестів на основі LAM, таких як FujiLAM.

**2.3. Подальші діагностичні тести для виявлення додаткової медикаментозної резистентності**

**Автоматизовані ТАНК низької складності для виявлення резистентності до ізоніазидів та протитуберкульозних препаратів другого ряду НОВИЙ**

Серед 105 країн, які володіють репрезентативними даними щодо резистентності до фторхінолонів за останні 15 років, частка випадків МЛС/Риф-ТБ з резистентністю до будь-якого фторхінолону, для якого проводилося тестування, становила 20,1% (95% ДІ: 15,5-25,0%). Таким чином, швидке та раннє тестування на виявлення резистентності до фторхінолонів має важливе значення для визначення придатності до лікування за всеоральною 9-12-місячною стандартизованою короткою схемою лікування МЛС/Риф-ТБ. Однак поточні обмеження для тестування на резистентність до фторхінолонів – це обмежений доступ до сучасних технологій (які часто доступні лише на вищих рівнях системи охорони здоров’я) та низька результативність олігобацилярних зразків.

Автоматизовані ТАНК з низькою складністю – це новий клас діагностики, призначений для використання як контрольний тест у зразках, визнаних як позитивні на наявність комплексу *Mtb* (MTБК); вони пропонують швидкий ТМЧ у проміжних та периферійних лабораторіях. Перший продукт цього класу одночасно виявляє резистентність до ізоніазиду, фторхінолонів, етіонаміду та амікацину. Результати готові менше ніж за 90 хвилин, що пришвидшує отримання результатів у порівнянні з нинішнім стандартом медичної допомоги, який передбачає LPA та фенотипічний ТМЧ на основі посіву.

Додатковим значенням тестів є точне та швидке виявлення резистентності до ізоніазидів, що працює як для виявлення рифампіцин-резистентного туберкульозу (Риф-ТБ), так і туберкульозу, сприйнятливого до рифампіцину; останнє явище часто не діагностується і це сприяє появі значного тягаря хвороби. За оцінками, у всьому світі туберкульоз, сприйнятливий до рифампіцину, зустрічається у 13,1% (95% ДІ: 9,9–16,9%) нових випадків та 17,4% (95% ДІ: 0,5-54,0%) раніше пролікованих пацієнтів. Таким чином, цей тест також можна використовувати як

контрольний тест для доповнення наявних технологій, який тестує тільки на рифампіцин, що дозволяє швидко і точно виявити туберкульоз, резистентний до ізоніазидів, сприйнятливий до рифампіцину.

Хоча ці нові технології чудово виявляють резистентність до обраних препаратів, звичайні фенотипічні ТМЧ на основі посіву залишаються важливими для визначення резистентності до інших протитуберкульозних лікарських засобів, зокрема до нових та перероблених ліків, таких як бедаквілін та лінезолід.

|  |
| --- |
| **Рекомендації** |
| 1. У людей з бактеріологічно підтвердженим легеневим туберкульозом автоматизовані ТАНК низької складності можуть використовуватися у мокротинні для початкового виявлення резистентності до ізоніазиду та фторхінолонів, а не на основі фенотипічного ДСТ на основі посіву.  *Умовна рекомендація, середня якість доказових даних щодо діагностичної точності)*  2. У людей з бактеріологічно підтвердженим легеневим туберкульозом та резистентністю до рифампіцину автоматизовані ТАНК низької складності можуть використовуватися у мокротинні для початкового виявлення резистентності до етіонаміду замість секвенування ДНК промотора *inhA*.  *Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо діагностичної точності*  3. У людей з бактеріологічно підтвердженим легеневим туберкульозом та резистентністю до рифампіцину автоматизовані ТАНК низької складності можуть використовуватися у мокротинні для початкового виявлення резистентності до амікацину замість фенотипічного ТМЧ на основі посіву.  *Умовна рекомендація; низька якість доказових даних щодо діагностичної точності* |

Для цих рекомендацій слід врахувати кілька підгруп:

* рекомендації ґрунтуються на доказових даних щодо діагностичної точності в мокротинні дорослих з бактеріологічно підтвердженим легеневим туберкульозом, з або без резистентності до рифампіцину.
* Ці рекомендації екстраполюються на підлітків та дітей на основі узагальнення даних дорослих.
* Рекомендації стосуються людей, які живуть з ВІЛ (дослідження включали різну частку таких осіб); дані, стратифіковані за ВІЛ -статусом, були відсутні.
* Рекомендації екстраполюються на людей із позалегеневим туберкульозом, і тестування зразків, відмінних від мокротиння, було визнано доцільним, що впливає на достовірність. Комісія не оцінила точність тестування безпосередньо у зразках, відмінних від мокротиння, зокрема у дітей; проте екстраполяція була визнана доцільною, оскільки ВООЗ має рекомендації щодо подібних технологій для використання на зразках, відмінних від мокротиння (наприклад, Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra).
* Рекомендації щодо виявлення резистентності до амікацину та етіонаміду актуальні лише для люди, які мають бактеріологічно підтверджений легеневий туберкульоз та резистентність до рифампіцину.

**Опис тесту**

Індексними тестами є автоматизовані ТАНК низької складності для виявлення резистентності до ізоніазидів та протитуберкульозних лікарських засобів другого ряду «Автоматизоване

тестування» у категорії низької складності визначається як тестування, коли більшість реактивів складено в одноразовий герметичний контейнер, до якого додається клінічний зразок, і майже всі процеси (наприклад, екстракція ДНК або процедури ПЛР) виконуються в контейнері, прив’язаному до діагностичної платформи. Такі автоматизовані тестування можуть вимагати початкового етапу обробки зразків вручну перед передачею матеріалу, що вимагає перевірки, у картридж.

«Низька складність» означає ситуацію, коли не потрібна спеціалізована інфраструктура, пов’язана з біобезпекою; для проведення тесту потрібні лише базові лабораторні навички та обладнання.

Тест Xpert MTB/XDR (Xpert MTB/XDR, Cepheid, Sunnyvale, Сполучені Штати Америки [США]) – єдиний індексний тест у цьому огляді. Даних щодо MeltPro® ШЛС-ТБ (MeltPro, Xiamen Zeesan Biotech Co Ltd, Китай), наданих виробником, було недостатньо для того, щоб цей аналіз містився у цьому огляді, а також не було визначено жодних незалежних оцінок MeltPro.

Xpert MTB/XDR виявляє ДНК MTБК та геномні мутації, пов’язані з резистентністю до ізоніазиду, фторхінолонів, етіонаміду та ін’єкційних препаратів другої лінії (амікацин, канаміцин та капреоміцин) у одному картриджі (див. Таблицю 2.3.1). Цей огляд не включає молекулярний ТМЧ для канаміцину та капреоміцину, оскільки ВООЗ наразі не рекомендує ці ін’єкційні препарати другої лінії для використання у схемах лікування Риф-ТБ або МЛС-ТБ *(33)*.17

Тест Xpert MTB/XDR використовує платформу GeneXpert від Cepheid, подібну до тієї, що використовується тестами Xpert MTB/RIF та Xpert MTB/RIF Ultra. Однак у випадку з тестом Xpert MTB/XDR платформа підтримує ущільнення за допомогою 10-колірної технології, що відрізняється від шестиколірної технології, що використовується тестами Xpert MTB/RIF та Xpert MTB/RIF Ultra.

В інструкції, яку пропонує виробник, пояснюється, що тест Xpert MTB/XDR призначений для використання як контрольний тест у зразках (необроблене мокротиння або концентровані осади мокротиння), які були виявлені позитивними на наявність MTБК. LoD для *Mtb*, підрахований за допомогою тесту Xpert MTB/XDR (136 КУО/мл у необробленому мокротинні) подібний до результату тесту Xpert MTB/RIF (112,6 КУО/мл), але є вищим, ніж результат Xpert Ultra (15,6 КУО/мл) *(34)*. В інструкції виробник вказує: «Очікується, що зразки з результатами, в яких виявлено сліди MTB при використанні тестів Xpert MTB/RIF Ultra, будуть нижчі межі виявлення тесту MTB/XDR і тому тести Xpert MTB/XDR не рекомендуються до використання». Як і Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra, Xpert MTB/XDR виявляє як живі, так і мертві бактерії.

Результатами Xpert MTB/ XDR буде «*Mtb* не виявлено» або «*Mtb* виявлено». Якщо результатами є «*Mtb* виявлено», для кожного препарату буде результат щодо резистентності: «виявлено» або «не виявлено». Якщо результатами є “*Mtb* не виявлено”, “недійсний”, “помилка” або “немає результату”, результати ТМЧ не повідомляються.

17 Канаміцин та капреоміцин не повинні включатись до лікування пацієнтів із МР-ТБ/РР-ТБ у довгострокових схемах. *Умовна рекомендація, дуже низька визначеність в оцінках ефекту.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.3.1. Гени-мішені, пов’язані з лікарськими засобами, регіони кодону та послідовності нуклеотидів, які визначають наявність варіантів, пов’язаних з резистентністю до препаратів, у аналізі Xpert MTB/XDR *(35)*** | | | |
| **Лікарський засіб** | **Ген-мішень** | **Регіон кодону** | **Нуклеотид** |
| Ізоніазид | Промотор *inhA* | Не застосовується | міжгенна ділянка від – 1 до –32 |
| *katG* | 311-319 | 939-957 |
| *fabG1* | 199-210 | 597-630 |
| міжгенна ділянка *oxyR-ahpC* | Не застосовується | міжгенна ділянка від –5 до –50 (або від –47 до –92a) |
| Етіонамід | Промотор *inhA* | Не застосовується | міжгенна ділянка від – 1 до –32 |
| Фторхінолони | *gyrA* | 87-95 | 261-285 |
| *gyrB* | 531–544 (або 493–505a) | 1596-1632 |
| Амікацин, капреоміцин і канаміцин | *rrs* | Не застосовується | 1396-1417 |
| Амікацин і канаміцин | промотор *eis* | Не застосовується | міжгенна ділянка від – 6 до – 42 |
| а Система нумерації кодонів за Camus et al. (2002) *(36)*. | | | |

**Обґрунтування та дані**

У своїй Глобальній програмі боротьби з туберкульозом ВООЗ ініціювала оновлення настанов та запровадила систематичний огляд використання автоматизованих ТАНК низької складності для виявлення резистентності до ізоніазиду та лікарських засобів другого ряду у людей із ознаками та симптомами туберкульозу.

Питання PICO були розроблені, щоб створити основу для пошуку, зберігання та аналізу даних:

1. Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності у мокротинні у людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу незалежно від резистентності до рифампіцину для виявлення резистентності до ізоніазиду порівняно з фенотипічним ТМЧ на основі посіву?
2. Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності у мокротинні у людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу незалежно від резистентності до рифампіцину для виявлення резистентності до фторхінолонів порівняно з фенотипічним ТМЧ на основі посіву?
3. Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності у культуральних ізолятах у людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу з виявленою резистентністю до рифампіцину для виявлення резистентності до етіонаміду порівняно з генотипічною послідовністю промотору *inhA*?

4. Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності у мокротинні у людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу з виявленою резистентністю до рифампіцину для виявлення резистентності до амікацину порівняно з фенотипічним ТМЧ на основі посіву?

У базах даних Ovid Medline (Ovid, з 1946 р. по теперішній час) та Embase (Ovid, з 1947 р. по теперішній час) були проведені дослідження для оцінки тестів на основі картриджів із використанням таких пошукових термінів: туберкульоз, легеневий AND Xpert, GeneXpert, Truenat, картридж, місце лікування/місце надання медичної послуги, тест на сприйнятливість до лікарських засобів, резистентність до ізоніазидів, резистентність до фторхінолонів та резистентність до ін’єкційних препаратів другої лінії. Також проводилися пошуки, які тривають і досі, на вебсайті Clinicaltrials.gov та Платформі міжнародного реєстру клінічних випробувань ВООЗ. Пошуки тривали до 6 вересня 2020 року без мовних обмежень. 4 листопада 2020 року було проведено додатковий пошук із використанням пошукових термінів Zeesan та MeltPro.

За інформацією про поточні та неопубліковані дослідження зверталися до дослідників компанії FIND, представників Глобальної програми ВООЗ з туберкульозу, виробника та інших експертів у галузі діагностики туберкульозу. Було переглянуто дані, надіслані у відповідь на публічний заклик ВООЗ.

Резистентність до лікарських засобів порівнювали з фенотипічним референс стандартом (або генотипічним референс стандартом для виявлення резистентності до етіонаміду) , а також складеним референс стандартом, який був побудований шляхом об’єднання результатів фенотипічних та генотипічних результатів ТМЧ в дослідженнях, в яких було проведено обидва.

Якість доказових даних оцінювалася послідовно за допомогою питань PICO і з використанням підходу оцінки рекомендацій GRADE *(10)*, який дає загальну оцінку якості (або визначеності) доказів та основу для перетворення даних у рекомендації. У підході GRADE, навіть якщо дослідження точності діагностики несуть функцію спостереження, вони починаються як доказові дані.

Інструмент програмного забезпечення для розробки настанов GRADEpro *(19)* використовувався для створення резюме таблиць результатів. Якість (достовірність) даних оцінювалась як висока (не знижена), середня (знижена на один рівень), низька (знижена на два рівні) або дуже низька (знижена більш ніж на два рівні) на основі п’яти факторів: ризик упередженості, непрямості, непослідовності, неточності та інших міркувань. Якість (достовірність) даних була знижена на один рівень, коли було виявлено серйозне питання, і на два рівні, коли дуже серйозне питання було виявлено в будь-якому з факторів, що використовуються для оцінки якості даних.

Синтез даних був структурований за заздалегідь заданим списком з чотирьох питань PICO. Три вебдодатки надають додаткову інформацію:

* подробиці досліджень, включених до поточного аналізу (**Вебдодаток 1.6**: «Автоматизовані ТАНК низької складності»);
* огляд результатів та даних щодо оцінки якості доказових даних (**Вебдодаток 2.6** : «Профілі GRADE: автоматизовані ТАНК низької складності»); та
* резюме суджень комісії ГРН (**Вебдодаток 3.6**: «Таблиці прийняття рішень на основі доказів: Автоматизовані ТАНК низької складності»).

**PICO 1: Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності у мокротинні у людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу незалежно від резистентності до рифампіцину для виявлення резистентності до ізоніазиду порівняно з фенотипічним ТМЧ на основі посіву?**

Три багатонаціональних дослідження, в яких взяли участь 1605 учасників, надали дані для оцінки виявлення резистентності до ізоніазидів. Референс стандартом для кожного з цих досліджень був фенотипічний ТМЧ на основі посіву. Кожен пункт дослідження у багатонаціональних дослідженнях був проаналізований як окреме дослідження (Рис. 2.3.1).

Було висловлено декілька побоювань щодо непрямості у досліджуваних популяціях. По-перше, помірна поширеність резистентності до ізоніазидів у включених дослідженнях становила від 67,2% (діапазон, 26,8 % [Діагностика мультирезистентного туберкульозу в Африці – DIAMA, Бенін] до 93,9% [FIND, Молдова]), що вище, ніж глобальні оцінки резистентності до ізоніазидів. Отже, застосовність до умов з меншою поширеністю резистентності до ізоніазидів супроводжується певною невизначеністю. По-друге, існують потенційні відмінності в мутаціях, присутніх у монорезистентних штамах ізоніазидів та штамах MDR; тобто деякі дослідження свідчать про те, що мутації, виявлені в монорезистентних штамах, більш різноманітні, ніж мутації, виявлені у штамах MDR. По-третє, хоча популяція, обрана для цього питання PICO, визначалась «незалежно від резистентності до рифампіцину», критерії зарахування до дослідження означали, що більшість учасників включених досліджень мали Риф-ТБ. Внаслідок цих побоювань достовірність доказових даних була знижена на один рівень через непрямість як з точки зору чутливості та специфічності, так і якості (достовірності) доказових даних, і оцінена як помірна як через чутливість, так і через специфічність.

**Рис. 2.3.1. Форест-діаграма включених досліджень, присвячених виявленню резистентності до ізоніазиду, незалежно від резистентності до рифампіцину, з використанням фенотипічного ТМЧ як референс стандарту**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Дослідження** | **ІП** | **ХП** | **ХН** | **ІН** | **Чутливість (95 % ДІ)** | **Специфічність (95 % ДІ)** | **Чутливість (95 % ДІ)** | **Специфічність (95 % ДІ)** |
| Cepheid Китай 2020 | 117 | 0 | 10 | 60 | 0,92 [0,86, 0,96] | 1,00 [0,94, 1,00] |  |  |
| Cepheid ПАР 2020 | 127 | 2 | 13 | 149 | 0,91 [0,85, 0,95] | 0,99 [0,95, 1,00] |  |  |
| DIAMA Бенін 2020 | 37 | **4** | 5 | 111 | 0,88 [0,74, 0,96] | 0,97 [0,91, 0,99] |  |  |
| DIAMA Камерун 2020 | 110 | 1 | 10 | 45 | 0,92 [0,85, 0,96] | 0,98 [0,88, 1,00] |  |  |
| DIAMA Руанда 2020 | 76 | 3 | 0 | 120 | 1,00 [0,95, 1,00] | 0,98 [0,93, 0,99] |  |  |
| FIND Молдова 2020 | 213 | 0 | 3 | 14 | 0,99 [0,96, 1,00] | 1,00 [0,77, 1,00] |  |  |
| FIND Мумбаї 2020 | 143 | 0 | 2 | 33 | 0,99 [0,95, 1,00] | 1,00 [0,89, 1,00] |  |  |
| FIND Нью-Делі 2020 | 63 | 5 | 15 | 33 | 0,81 [0,70, 0,89] | 0,87 [0,72, 0,96] |  |  |
| FIND ПАР 2020 | 45 | 1 | 5 | 30 | 0,90 [0,78, 0,97] | 0,97 [0,83, 1,00] |  |  |

ДІ: довірчий інтервал; DIAMA: Діагностика мультирезистентного туберкульозу в Африці; ТМЧ: тест медикаментозної чутливості; FIND: Фонд інноваційної нової діагностики; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Чутливість у цих трьох дослідженнях коливалась від 81% до 100%, а специфічність – від 87% до 100%. **Об’єднана чутливість становила 94,2% (95% ДІ: 89,3-97,0%), а сукупна специфічність – 98,0% (95% ДІ: 95,2-99,2%).**

**PICO 2: Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності у мокротинні у людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу незалежно від резистентності до рифампіцину для виявлення резистентності до фторхінолонів порівняно з фенотипічним ТМЧ на основі посіву?**

Три багатонаціональних дослідження, в яких взяли участь 1337 учасників, надали дані для оцінки виявлення резистентності до фторхінолонів. Референс стандартом для кожного з цих досліджень був фенотипічний ТМЧ на основі посіву. Кожен пункт дослідження у багатонаціональних дослідженнях був проаналізований як окреме дослідження (Рис. 2.3.3).

Оцінки специфічності були суперечливими: 84% (FIND, Мумбаї), 91% (FIND, Нью-Делі) і більше 96% в інших дослідженнях. Неоднорідність оцінок специфічності пояснити неможливо. Отже, достовірність доказових даних була знижена на один рівень через невідповідність; якість (достовірність) доказових даних була оцінена як висока за чутливістю та середня за специфічністю.

**Рис. 2.3.2. Форест-діаграма включених досліджень, присвячених виявленню резистентності до фторхінолонів, незалежно від резистентності до рифампіцину, з використанням фенотипічного ТМЧ як референс стандарту**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Дослідження** | ІП | ХП | ХН | ІН | **Чутливість (95 % ДІ)** | **Специфічність**  (95 % ДІ) | **Чутливість (95 % ДІ)** | **Специфічність** (95 % ДІ) |
| Cepheid Китай 2020 | 90 | 4 | 5 | 87 | 0,95 [0,88, 0,98] | 0,96 [0,89, 0,99] |  |  |
| Cepheid ПАР 2020 | 58 | 0 | 6 | 167 | 0,91 [0,81, 0,96] | 1,00 [0,98, 1,00] |  |  |
| DIAMA Бенін 2020 | 2 | 2 | 0 | 144 | 1,00 [0,16, 1,00] | 0,99 [0,95, 1,00] |  |  |
| DIAMA Камерун 2020 | 1 | 1 | 0 | 166 | 1,00 [0,03, 1,00] | 0,99 [0,97, 1,00] |  |  |
| DIAMA Руанда 2020 | 0 | 1 | 0 | 186 | Оцінка відсутня | 0,99 [0,97, 1,00] |  |  |
| FIND Молдова 2020 | 52 | 2 | 4 | 172 | 0,93 [0,83, 0,98] | 0,99 [0,96, 1,00] |  |  |
| FIND Мумбаї 2020 | 102 | 12 | 2 | 62 | 0,98 [0,93, 1,00] | 0,84 [0,73, 0,91] |  |  |
| FIND Нью-Делі 2020 | 38 | 6 | 8 | 64 | 0,83 [0,69, 0,92] | 0,91 [0,82, 0,97] |  |  |
| FIND ПАР 2020 | 15 | 0 | 1 | 64 | 0,94 [0,70, 1,00] | 1,00 [0,94, 1,00] |  |  |

ДІ: довірчий інтервал; DIAMA: Діагностика мультирезистентного туберкульозу в Африці; ТМЧ: тест медикаментозної чутливості; FIND: Фонд інноваційної нової діагностики; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Чутливість щодо резистентності до фторхінолонів у цих трьох дослідженнях коливалась від 83% до 100%, а специфічність – від 84% до 100%. **Об’єднана чутливість становила 93,1% (95% ДІ: 88,0-96,1%), а сукупна специфічність – 98,3% (95% ДІ: 94,5-99,5%).**

**PICO 3: Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності у культуральних ізолятах у людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу з виявленою резистентністю до рифампіцину для виявлення резистентності до етіонаміду порівняно з генотипічною послідовністю промотору *inhA*?**

Одне багатонаціональне дослідження, в якому взяли участь 434 учасники, надали дані для оцінки виявлення резистентності до етіонаміду. Референс стандартом для цього дослідження було секвенування ДНК промотору *inhA*. Кожен пункт дослідження у багатонаціональному дослідженні був проаналізований як окреме дослідження (Рис. 2.3.2).

Було визнано, що дослідження має дуже серйозний ризик упередженості у домені референс стандарту, оскільки воно не включає всі локуси (тобто промотори *ethA*, *ethR* та *inhA*), необхідні для референс стандарту для правильної класифікації цільових умов. На відміну від референс стандарту фенотипічного ТМЧ, об’єднана чутливість була значно нижчою і становила 51,7% (95% ДІ: 33,1-69,8%). Отже, достовірність доказових даних була знижена на два рівні щодо ризику упередженості як для чутливості, так і специфічності. Крім того,

95% ДІ були широкими як для чутливості, так і для специфічності, що може призвести до різних рішень, залежно від того, які довірчі межі допускаються. Отже, визначеність доказових даних було знижено на один рівень за неточність як для чутливості, так і специфічності; якість (достовірність) доказових даних була оцінена як дуже низька як з точки зору чутливості, так і специфічності.

**Рис. 2.3.3. Форест-діаграма включених досліджень, присвячених виявленню резистентності до етіонамідів, з використанням генотипічного ТМЧ як референс стандарту**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Дослідження** | **ІП** | **ХП** | **ХН** | **ІН** | **Чутливість (95 % ДІ)** | **Специфічність**  **(95 % ДІ)** | **Чутливість (95 % ДІ)** | **Специфічність (95 % ДІ)** |
| FIND Молдова 2020 | 103 | 3 | 0 | 103 | 1,00 [0,96, 1,00] | 0,97 [0,92, 0,99] |  |  |
| FIND Мумбаї 2020 | 39 | 0 | 0 | 94 | 1,00 [0,91, 1,00] | 1,00 [0,96, 1,00] |  |  |
| FIND Нью-Делі 2020 | 7 | 0 | 2 | 57 | 0,78 [0,40, 0,97] | 1,00 [0,94, 1,00] |  |  |
| FIND ПАР 2020 | 14 | 0 | 2 | 10 | 0,88 [0,62, 0,98] | 1,00 [0,69, 1,00] |  |  |

ДІ: довірчий інтервал; ТМЧ: тест медикаментозної чутливості; FIND: Фонд інноваційної нової діагностики; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Чутливість щодо резистентності до етіонамідів у цьому дослідженні коливалась від 78% до 100%, а специфічність – від 97% до 100%. **Об’єднана чутливість становила 98,0% (95% ДІ: 74,2-99,9%), а сукупна специфічність – 99,7% (95% ДІ: 83,5-100,0 %).**

**PICO 4: Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності у мокротинні у людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу з виявленою резистентністю до рифампіцину для виявлення резистентності до амікацину порівняно з фенотипічним ТМЧ на основі посіву?**

Одне багатонаціональне дослідження, в якому взяли участь 490 учасники, надали дані для оцінки виявлення резистентності до амікацину. Референс стандартом для цього дослідження був фенотипічний ТМЧ на основі посіву. Кожен пункт дослідження у багатонаціональному дослідженні був проаналізований як окреме дослідження (Рис. 2.3.4).

95% ДІ для чутливості був широким, що могло призвести до різних рішень щодо істинно позитивних і хибнонегативних результатів, залежно від того, які довірчі межі допускаються. Крім того, у дослідженні брали участь декілька учасників з резистентністю до амікацину, які зробили свій внесок у цей аналіз для спостережуваної чутливості. Отже, визначеність доказових даних було знижено на два рівні за неточність Крім того, у дослідженні брали участь декілька учасників з резистентністю до амікацину, які зробили свій внесок у цей аналіз для спостережуваної чутливості. Отже, достовірність доказових даних була знижена на два рівні через неточність; якість (достовірність) доказових даних була оцінена як низька за чутливістю та висока за специфічністю.

**Рис. 2.3.4. Форест-діаграма включених досліджень, присвячених виявленню резистентності до амікацину, з використанням фенотипічного ТМЧ на основі посіву як референс стандарту**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Дослідження** | **ІП** | **ХП** | **ХН** | **ІН** | **Чутливість (95 % ДІ)** | **Специфічність**  **(95 % ДІ)** | **Чутливість (95 % ДІ)** | **Специфічність (95 % ДІ)** |
| DIAMA Бенін 2020 | 0 | 0 | 0 | 51 | Оцінка відсутня | 1,00 [0,93, 1,00] |  |  |
| DIAMA Камерун 2020 | 0 | 0 | 0 | 39 | Оцінка відсутня | 1,00 [0,91, 1,00] |  |  |
| FIND Молдова 2020 | 10 | 8 | 2 | 192 | 0,83 [0,52, 0,98] | 0,96 [0,92, 0,98] |  |  |
| FIND Мумбаї 2020 | 19 | 1 | **4** | 120 | 0,83 [0,61, 0,95] | 0,99 [0,95, 1,00] |  |  |
| FIND Нью-Делі 2020 | 6 | 0 | 2 | 65 | 0,75 [0,35, 0,97] | 1,00 [0,94, 1,00] |  |  |
| FIND ПАР 2020 | 21 | 0 | 1 | 39 | 0,95 [0,77, 1,00] | 1,00 [0,91, 1,00] |  |  |

ДІ: довірчий інтервал; DIAMA: Діагностика мультирезистентного туберкульозу в Африці; ТМЧ: тест медикаментозної чутливості; FIND: Фонд інноваційної нової діагностики; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Чутливість щодо резистентності до амікацину у цьому дослідженні коливалась від 75% до 95%, а специфічність – від 96% до 100%. **Об’єднана чутливість становила 86,1% (95% ДІ: 75,0-92,7%), а сукупна специфічність – 98,9% (95% ДІ: 93,0-99,8%).**

**Аналіз співвідношення витрати / ефективність**

У цьому розділі дається відповідь на наступне додаткове питання:

***Які порівняльні витрати, доступність та співвідношення витрати / ефективність щодо впровадження тестів автоматизованих ТАНК низької складності?***

Було проведено систематичний огляд, зосереджений на економічних оцінках автоматизованих ТАНК низької складності. В чотирьох онлайн-базах даних (Embase, Medline, Web of Science та Scopus) було проведено пошук нових досліджень, опублікованих з 1 січня 2010 року по 17 вересня 2020 року. Для додаткових досліджень було переглянуто цитати зі всіх статей, вказівок та оглядів, що відповідають необхідним критеріям. Також було встановлено зв’язок з експертами, а також виробниками тестів з метою виявлення будь-яких додаткових неопублікованих досліджень.

Мета цього огляду полягала в узагальненні поточних економічних даних та подальшому розумінні витрат, співвідношення витрати / ефективність та доступності автоматизованих ТАНК низької складності.

Було ідентифіковано два автоматизованих ТАНК низької складності: MeltPro MTB/RIF (Xiamen Zeesan Biotech Co Ltd, Китай) та тест Xpert MTB/XDR (Cepheid, Саннівейл, США). До цього огляду включено тільки дані щодо тесту Xpert MTB/XDR. Як і у випадку з Xpert MTB/RIF, новий тест XDR може використовуватися для тестування як необробленого, так і концентрованого мокротиння. Жодних опублікованих досліджень, які б надавали прямі доказові дані щодо вартості або співвідношення витрати / ефективність автоматизованих ТАНК низької складності, виявлено не було.

Завдяки прямій комунікації з виробником Xpert MTB/XDR очікується, що вартість картриджа XDR у країні з низьким та середнім рівнем доходу (LMIC) буде становити 19,80 дол. США безпосередньо на заводі. Додаткові витрати на доставку та митницю будуть покриті країнами-організаціями, що замовляють тести, як зараз практикується з картриджами Xpert MTB/RIF та Ultra.

Як у випадку з тестами Xpert MTB/RIF та Ultra, витрати на тест-картридж представляють лише одну складову загальних витрат на один тест, які необхідно враховувати. Ще одним важливим фактором є обладнання. Тест Xpert MTB/XDR не працюватиме на наявних шестиколірних модулях і вимагатиме від лабораторій оновлення до 10-кольорових модулів GeneXpert. Для 10-колірної системи будуть запропоновані різні варіанти оновлення з різними цінами залежно від потреб та наявних ресурсів. Варіанти оновлення включають:

* нову 10-кольорову систему (найдорожчий варіант): від 9420 доларів США за один модуль до 72 350 доларів США за 16 модулів, в тому числі платформу GeneXpert, комп’ютер і сканер;
* новий 10-кольоровий супутниковий інструмент з GeneXpert, підключений до наявної системи, що вартує від 6495 доларів США за один модуль до 69 525 доларів США за 16 модулів; та
* перехід наявної системи GeneXpert із шестиколірної на 10-колірну систему шляхом заміни модулів. Комплект 10-кольорових модулів коштує 3860 доларів США.

Додаткові міркування щодо вартості Xpert MTB/XDR включають додаткове тестування або повторне тестування у разі невизначених або недійсних результатів (невизначених, незрозумілих або недійсних). Потенційний тягар вартості від цього, ймовірно, буде змінюватися залежно від частки невизначених результатів тестування в різних умовах та відповідних протоколів повторного тестування.

Жодних досліджень, які б безпосередньо оцінювали співвідношення витрати / ефективність картриджа Xpert MTB/XDR, виявлено не було. Хоча екстраполяція з інших платформ та підходи тестування для визначення витрат може бути доречним, екстраполяція даних щодо співвідношення витрати / ефективність з тесту Xpert MTB/RIF (Ultra) або інших ТАНК не рекомендується через відмінності в точності діагностики, витрати, пов’язані з лікуванням ШЛС, та різні каскади лікування та тестування.

Існує декілька факторів, які можуть вплинути на співвідношення витрати / ефективність тесту Xpert MTB/XDR; це наступні: діагностична точність, що може призвести до того, що більшій чи меншій кількості людей буде поставлено діагноз порівняно зі стандартною практикою (що, у свою чергу, буде змінюватися залежно від місцевого стандарту надання медичної допомоги). Окрім діагностичної точності, пов’язаної з самим тестом, діагностичний алгоритм і проведення тесту Xpert MTB/XDR в алгоритмі також має важливі наслідки.

Новий тест Xpert MTB/XDR дає результати менш ніж за 90 хвилин. Тож запровадження цього тесту, швидше за все, призведе до прискорення отримання результату генотипічного ТМЧ та може покращити співвідношення витрати / ефективність, підвищивши кількість пацієнтів, які розпочинають лікування, зменшуючи втрати на подальше спостереження та покращуючи виживання. Витрати, пов’язані з лікуванням ШЛС, будуть, ймовірно, важливим чинником встановлення співвідношення витрати / ефективність та економічної ефективності, оскільки попередня робота показала, що ці витрати є високими порівняно з діагностичними та іншими витратами на лікування. Зростання кількості пацієнтів зі встановленою ШЛС, які потребують лікування, вимагають покращення загальних ресурсів, необхідних для лікування цих осіб.

За відсутності досліджень моделювання передачі, відсутня також інформація про довгостроковий вплив використання тестів Xpert MTB/XDR на рівень популяції. Проте, переваги виявлення більшої кількості випадків на більш ранньому етапі можуть призвести до скорочення поточної передачі та потенційної економії коштів у довгостроковій перспективі. Це вимагає ретельного дослідження шляхом моделювання передачі захворювання.

*Наскільки високі вимоги до ресурсів (витрати)?*

Жодне опубліковане дослідження не надало прямих даних щодо загального обсягу необхідних ресурсів. Вимоги до ресурсів включатимуть закупівлю картриджів (19,8 доларів США за картридж), оновлення наявних платформ до 10-кольорових модулів (оновлення, яке врешті-решт буде потрібним для всіх платформ Xpert: від 3860 доларів США до >72 350 доларів США) та операційні та програмні витрати, пов’язані з впровадженням нових діагностичних засобів. Вимоги до ресурсів для лікування ШЛС (наприклад, ліків, наявності ліжкомісць у медичних закладах та персоналу) також, ймовірно, зростуть зі збільшенням кількості діагностованих людей. Загальні витрати будуть змінюватися залежно від обсягу тестування та поширеність ШЛС у населення; також вплив на бюджет залежатиме від поточного стандарту надання медичної допомоги та використання відповідних ресурсів.

*Яка якість доказових даних про потреби у ресурсах (витрати)?*

Прямі витрати, пов’язані з придбанням картриджів та обладнання, надаються виробником; однак кілька важливих пунктів, пов’язаних із використанням ресурсів для впровадження Xpert MTB/XDR, не досліджувались (наприклад, час персоналу, накладні та операційні витрати).

Різниця у використанні ресурсів між Xpert MTB/XDR та існуючими підходами буде відрізнятися в залежності від умов з використанням різних фенотипічних та генотипічних ТМЧ. Залежно від установи, буде проявлятися важлива різниця у витратах на час персоналу та операційних витратах (наприклад, обсязі тестування).

*Співвідношення витрати / ефективність втручання сприяє втручанню або порівнянню?*

Жодних досліджень співвідношення витрати / ефективність з використанням тесту Xpert MTB/XDR не виявлено. Екстраполяція даних щодо співвідношення витрати / ефективність з тесту Xpert MTB/RIF або інших ТАНК не рекомендується через відмінності в точності діагностики, витрати, пов’язані з лікуванням ШЛС, та каскади лікування і тестування.

Більше інформації про синтез та аналіз економічних даних наведено у **Вебдодатку 4.9**: «Систематичний огляд літератури стосовно економічних даних для тестів на ампліфікацію нуклеїнової кислоти (ТАНК) для виявлення ТБ та резистентного ТБ у дорослих та дітей».

**Перспективи тестування**

У цьому розділі даються відповіді на наступне запитання про **погляди та перспективи, представлені ключовими інформаторами, на використання автоматизованих ТАНК низької складності:**

* Чи є важлива невизначеність або різниця в тому, наскільки кінцеві користувачі оцінюють основні результати?
* Яким би був вплив на рівність у питанні надання послуг у сфері охорони здоров’я?
* Чи є втручання прийнятним для ключових зацікавлених сторін?
* Чи можливо реалізувати втручання?

Синтез та аналіз якісних доказових даних щодо перспектив кінцевих користувачів обговорюються вище у розділі “Перспектива користувачів” для автоматизованих ТАНК помірної складності (стор. 73–77).

**Висновки огляду та опитування**

Нижче наведені основні висновки систематичного огляду та опитування. Якщо є інформація щодо огляду, надається рівень достовірності у синтезі якісних доказів (СЯК); якщо інформацію отримано з опитувань, вказується «опитування».

**Чи є важлива невизначеність або різниця в тому, наскільки кінцеві користувачі оцінюють основні результати?**

• **Пацієнти** в умовах з високим тягарем ТБ:

– встановлення точного діагнозу та завершення діагностики (нарешті поінформованість щодо питання: «що зі мною не так»);

– уникнення діагностичних затримок, оскільки вони посилюють наявні фінансові труднощі та емоційні та фізичні страждання, а також викликають у пацієнтів почуття провини за зараження інших (особливо дітей);

– наявність доступних приміщень; та

– зменшення витрат, пов’язаних з діагностикою (наприклад, подорожі, відсутність роботи), як важливих результатів діагностики.

*СЯК: помірна достовірність*

• Автоматизовані ТАНК з низькою складністю в порівнянні з наявними тестами або мікроскопією мокротиння оцінені **медичними працівниками** завдяки наступним характеристикам:

– швидкість і точність результатів;

– впевненість, що результат стимулюватиме розпочати лікування та мотивувати пацієнтів;

– різноманітність типів зразків;

– можливість виявити медикаментозну резистентність раніше або взагалі для якомога більшої кількості лікарських засобів (змінюючи сприйняття лікарем ризику щодо медикаментозної резистентності у дітей), а також, як наслідок, уникнути більш дорогих обстежень або перебування в лікарні.

*СЯК: висока достовірність*

– У порівнянні з іншими доступними методами діагностики картридж має швидший час обробки для ТМЧ до препаратів першого та другого ряду. Медичні працівники цінують більш швидкий час обробки, потенційну здатність провести додатковий контроль зразків від тесту Xpert MTB/RIF до картриджа Xpert MTB/XDR та отримати інформацію про декілька лікарських засобів та високий або низький рівень резистентності одночасно, оскільки це може передбачати більш швидку діагностику та оптимізоване лікування для пацієнтів. *Опитування*

• Лаборанти цінують автоматизовані ТАНК низької складності з таких причин:

– Загалом, тести покращують лабораторну роботу порівняно з мікроскопією мокротиння завдяки простоті використання, ергономіці та біобезпеці.

*СЯК: висока достовірність*

– Ці тести вимагають від користувача мінімальних кроків, а платформа GeneXpert – це вже знайома система, в якій людям буде комфортно працювати та інтерпретувати результати.

*Опитування*

• Керівники лабораторій цінують той факт, що моніторинг лабораторної роботи та навчання стають простіше, ніж для виконання мікроскопії мокротиння, а також те, що використання автоматизованих ТАНК низької складності полегшує утримання персоналу, оскільки підвищує рівень задоволеності персоналу та є символом прогресу у світі туберкульозу.

*СЯК: низька достовірність*

**Яким би був вплив на рівність у питанні надання послуг у сфері охорони здоров’я?**

Вплив на рівність у питанні надання послуг у сфері охорони здоров’я буде подібним до впливу автоматизованих ТАНК помірної складності (стор. 73–77).

**Чи є втручання прийнятним для ключових зацікавлених сторін?**

Прийнятність для ключових зацікавлених сторін така ж, як прийнятність автоматизованих ТАНК помірної складності (стор. 73–77).

• Визначені проблеми у впровадженні використання автоматизованих ТАНК низької складності та накопичені затримки на кожному кроці можуть поставити під загрозу додаткові цінності та переваги, визначені користувачами (наприклад, уникнення затримок, зниження витрат, точні результати, інформація про медикаментозну резистентність та полегшення лабораторної роботи), що в кінцевому підсумку призводить до використання.

*СЯК: висока достовірність*

Якщо ці цінності не виконуються, можна припустити, що користувачі з меншою ймовірністю вважатимуть автоматизовані ТАНК низької складності прийнятними.

**Чи можливо реалізувати втручання?**

* Автоматизовані ТАНК низької складності можуть зменшити навантаження в лабораторії з точки зору звільнення часу роботи персоналу лабораторії. Проте, на основі досвіду роботи з тестами Xpert MTB/RIF (Ultra), впровадження нового класу технологій може збільшити навантаження на персонал лабораторії, якщо він додасться до існуючої роботи без коригування штатних розкладів або якщо нова технологія не замінить наявні діагностичні тести.

*СЯК: помірна достовірність*

* Автоматизовані ТАНК низької складності вимагають меншої підготовки користувачів, ніж інші методи ТМЧ (наприклад, LPA та посів), що робить ці тести більш простими для реалізації, ніж методи з більшою кількістю кроків, що вимагаються від користувача, і ті, що вимагають значної додаткової підготовки.

*Дослідження в ході опитувань*

Впровадження нової діагностики повинно супроводжуватися навчанням лікарів, що допоможе їм інтерпретувати результати нових молекулярних тестів та зрозуміти, як цю інформацію можна використовувати для лікування пацієнтів. У минулому, з впровадженням тестів Xpert MTB/RIF (Ultra), це було важко і призводило до низького рівня використання тестів.

*СЯК: висока достовірність та опитування*

Впровадження тестів Xpert MTB/RIF (Ultra) також призвело до надмірної залежності від результатів ТАНК на основі картриджів за рахунок клінічної проникливості.

*СЯК: помірна достовірність*

* Впровадження нової діагностики має також супроводжуватися дотриманням настанов та алгоритмів, які допомагають у комунікації лікарів та лабораторій між собою, наприклад, ці ресурси дають можливість лікарям та працівникам лабораторій обговорювати суперечливі результати та інтерпретувати лабораторні результати в контексті наявності лікарських засобів, історії пацієнта та прогресу пацієнта щодо поточного режиму лікування.

*Опитування*

* Ефективна система для транспортування зразків з механізмами сталого фінансування має вирішальне значення для здійснення, особливо якщо алгоритм вимагає кількох зразків у різний час з різних пунктів збору, як це має місце при лікуванні ЛС-ТБ. Якщо зробити щось неправильно під час підготовки, є ризик того, що зразок може бути забруднений і дати непереконливі результати молекулярної діагностики. Серед важливих навичок для зменшення забруднення зразків у своїй лабораторії учасники назвали хороші навички персоналу, стандартні операційні процедури та серйозну лабораторну інфраструктуру. *Опитування*
* Доцільність автоматизованих ТАНК низької складності ставиться під сумнів у разі накопичення діагностичних затримок або їхнього недостатнього використання (або обох випадків) на кожному етапі процесу, головним чином через такі фактори системи охорони здоров’я, як:

– недотримання тестувальних алгоритмів, тестування на туберкульоз або МЛС-ТБ у кінці процесу, емпіричне лікування, хибнонегативні результати через збій технологій, великий обсяг вибірки та нестача персоналу, поганий рівень або затримки при транспортуванні зразків та погана якість зразків, погане або із затримками повідомлення результатів, затримки у плануванні контрольних відвідувань та виклику пацієнтів, а також непослідовний запис результатів;

– відсутність достатніх ресурсів та обслуговування (тобто відсутність запасів; ненадійна логістика; відсутність фінансування, електроенергії, місця, кондиціонерів та контейнерів для мокротиння; запилення навколишнього середовища; і затримка або відсутність можливості місцевого ремонту);

– неефективні або нечіткі робочі процеси та потоки пацієнтів (наприклад, неефективні організаційні процеси, погані зв’язки між провайдерами та незрозумілі механізми подальших дій щодо того, куди пацієнтам потрібно звертатися); та

– відсутність національних процесів впровадження на основі даних та інклюзивних національних процесів.

*СЯК: висока достовірність*

• Доцільність використання автоматизованих ТАНК низької складності також ставиться під сумнів цінністю діагностування МТБ замість МР-ТБ при наданні первинної медико-санітарної допомоги. Ця ситуація робить ТАНК менш здійсненним як базовий тест, хоча його впровадження мало б позитивні наслідки для району або лабораторії середнього рівня.

**Рекомендації щодо впровадження**

Фактори, які слід враховувати при впровадженні автоматизованих ТАНК низької складності для виявлення резистентності до ізоніазидів та протитуберкульозних препаратів другого ряду, є такими:

* місцеві епідеміологічні дані щодо поширеності резистентності повинні засновуватись на алгоритмах місцевого тестування, в той час як ймовірність попереднього тестування важлива для клінічної інтерпретації результатів випробувань;
* вартість тестування змінюється залежно від таких параметрів, як кількість зразків у партії та необхідний час для персоналу; тому слід дотримуватись місцевих витрат;
* тести низької, помірної та високої складності демонструють послідовне збільшення потреб щодо технічної компетентності (кваліфікації та навичок) та часу персоналу, що впливає на планування та складання бюджету;
* при виборі медичного закладу слід враховувати наявність, а також своєчасність послуг місцевих служб підтримки та технічного обслуговування;
* акредитація лабораторії та відповідність надійній системі управління якістю (зокрема відповідний контроль якості) мають важливе значення для постійної досконалості та довіри до послуг;
* необхідність навчання як лабораторного, так і клінічного персоналу для забезпечення ефективного надання послуг та клінічного впливу;
* заохочується використання рішень для зв’язку для передачі результатів, для підвищення ефективності надання послуг та скорочення часу до початку лікування;
* швидке та раннє тестування на виявлення резистентності до фторхінолонів має важливе значення перед початком лікування за загальнооральною короткостроковою схемою лікування мультирезистентного/рифампіцин-резистентного туберкульозу (тобто 6-9 місяців); це також може стати актуальним (залежно від епідеміологічного контексту), якщо ввести нові коротші схеми лікування туберкульозу, сприйнятливі до лікарських засобів, які включають фторхінолони;
* ці тести можна використовувати, щоб визначити резистентність до етіонаміду, але не виключати резистентність, оскільки мутації, що надають резистентність до етіонаміду, не обмежуються промоторною областю *inhA*, а також включають в себе ethA, ethR та інші гени;
* досі може стати в нагоді фенотипічний ТМЧ на основі посіву, особливо серед тих, хто має високу ймовірність резистентності, а автоматизовані ТАНК з низькою складністю не виявляють медикаментозну резистентність; крім того, фенотипічний ТМЧ на основі посіву:

– залишається важливим для визначення резистентності до інших протитуберкульозних лікарських препаратів, зокрема до нових та замінених ліків, та для моніторингу появи додаткової медикаментозної резистентності;

– не поширюється на етіонамід, оскільки він ненадійний і погано відтворюваний;

* для ін’єкційних препаратів другої лінії комісія оцінила ефективність виявлення резистентності до амікацину лише тому, що і канаміцин, і капреоміцин більше не рекомендуються для лікування ЛС-ТБ; та
* фенотипічний ТМЧ на основі посіву може бути важливим для підтвердження сприйнятливості до амікацину в ситуаціях, коли доцільно використовувати цей лікарський препарат, щоб збалансувати ризик та користь.

**Пріоритети наукових досліджень**

Пріоритетами наукових досліджень для автоматизованих ТАНК низької складності для виявлення резистентності до ізоніазидів та протитуберкульозних препаратів другого ряду є:

* діагностична точність у конкретних популяціях пацієнтів (наприклад, у дітей, людей, які живуть з ВІЛ, та у пацієнтів із ознаками та симптомами позалегеневого туберкульозу) та у зразках, відмінних від мокротиння;
* вплив діагностичних технологій на прийняття клінічних рішень та результати, важливі для пацієнтів (наприклад, лікування, смертність, час до встановлення діагнозу та час початку лікування) у всіх популяціях пацієнтів;
* вплив специфічних мутацій на результати лікування серед людей з ЛС-ТБ;
* використання, інтеграція та оптимізація діагностичних технологій у загальному ландшафті тестування та догляду, а також діагностичних шляхів та алгоритмів;
* економічні дослідження, що оцінюють витрати, співвідношення витрати / ефективність та економічну доцільність різних діагностичних технологій;
* якісні дослідження, що оцінюють рівність, прийнятність, доцільність та значення кінцевого споживача різних діагностичних технологій;
* вплив недійсних результатів (невизначених, незрозумілих або недійсних) на точність діагностики та результати, важливі для пацієнтів;
* оцінка автоматизованих ТАНК низької складності для первинного виявлення туберкульозу, на додаток до його використання як додаткового тесту, у всіх людей з ознаками та симптомами туберкульозу, у дітей та у людей, які живуть з ВІЛ; та
* потенційна корисність виявлення резистентності до *katG* для ідентифікації клонів МЛС-ТБ, які можуть бути пропущені, оскільки не містять мутації RRDR (наприклад, клон МЛС-ТБ Есватіні, який має як *katG* S315T, так і RRDR *rpoB* *I491F* без мутації).

**LPA першого ряду**

У 2008 р. ВООЗ схвалила використання комерційних LPA для виявлення MTBК у поєднанні зі резистентністю до рифампіцину та ізоніазиду у позитивних зразках мокротиння (пряме тестування) та в посівних ізолятах MTBК (непряме тестування). Під час проведення систематичного огляду того часу оцінювалася діагностична точність двох комерційно доступних LPA – аналізу INNO-LiPA Rif.TB (Innogenetics, Гент, Бельгія) та GenoType® MTBDR*plus* (версія 1), далі – Hain, версія 1 – та отримані дані подавалися на схвалення ВООЗ *(37, 38)*. Відмінну точність було зареєстровано для обох тестів на виявлення резистентності до рифампіцину, проте їх діагностична точність щодо резистентності до ізоніазиду мала нижчу чутливість, незважаючи на високу специфічність. Оскільки було недостатньо даних, які дозволяли б провести стратифікацію за статусом мазка, рекомендація ВООЗ щодо використання LPA обмежувалася ізолятами посіву або позитивними результатами мазка зразками мокротиння. Подальші дані були опубліковані про використання LPA; розроблені новіші версії технології LPA, такі як Hain GenoType MTBDR*plus* версія 2, далі – Hain, версія 2; та інші виробники вийшли на ринок, включаючи Nipro (Токіо, Японія), який розробив Genoscholar ™ NTM + MDRTB II, далі – Nipro.

У 2015 році FIND оцінив LPA Nipro та Hain версії 2 та порівняв їх з Hain версії 1. Дослідження продемонструвало еквівалентність між цими трьома доступними у продажу тест-системами LPA для виявлення ТБ та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду *(5)*.

|  |
| --- |
| **Рекомендація** |
| Для осіб з позитивним мазком мокротиння або культивованим ізолятом МТБК комерційні молекулярні LPA можуть використовуватися в якості первинного тесту замість ТМЧ на основі фенотипічної культури для виявлення резистентності до рифампіцину та ізоніазиду.  *(Умовна рекомендація, середня якість доказових даних щодо точності тесту)* |

**Примітки**

1. Ці рекомендації стосуються використання LPA для тестування позитивних результатів мікроскопії зразків мокротиння (пряме тестування) та культуральних ізолятів МТБК (непряме тестування) як з легеневих, так і з позалегеневих ділянок.
2. LPA не рекомендується проводити для прямого тестування зразків негативного мазка мокротиння.
3. Ці рекомендації стосуються виявлення МТБК та діагностики МЛС-ТБ, але визнають, що точність виявлення резистентності до рифампіцину та ізоніазиду відрізняється, а отже, і точність діагнозу МЛС-ТБ в цілому знижується.
4. Ці рекомендації не виключають потреби у звичайному ТМЧ на основі бакпосіву, який буде необхідний для визначення резистентності до інших протитуберкульозних засобів та контролю за появою додаткової медикаментозної резистентності.
5. Звичайний ТМЧ на основі посіву на ізоніазид все ще може використовуватися для оцінки пацієнтів, коли результат LPA не виявляє резистентності до ізоніазиду. Це особливо важливо у популяціях з високою ймовірністю резистентності до ізоніазиду.
6. Ці рекомендації стосуються використання LPA у дітей на основі узагальнення даних дорослих.

**Опис тесту**

LPA – це сімейство тестів на основі ДНК-смужок, які можуть виявити штам МТБК та визначити його профіль медикаментозної резистентності за схемою зв’язування ампліконів (продуктів ампліфікації ДНК) зондами, орієнтованими на наступне: конкретні частини геному МТБК (для виявлення МТБК), найбільш поширені мутації, пов’язані з резистентністю до препаратів першого та другого ряду або відповідна послідовність ДНК дикого типу (для виявлення резистентності до протитуберкульозних лікарських засобів) *(4)*.

LPA засновані на технології зворотної гібридизації ДНК-смужок і включають три етапи: Екстракцію ДНК з ізолятів культури M. Tuberculosis або безпосередньо зі зразків пацієнта з подальшою мультиплексною ампліфікацією ПЛР, а потім зворотною гібридизацією з візуалізацією зв’язування амплікону (або його відсутності) на зонди дикого типу та мутації *(5)*.

Хоча LPA є технічно складнішими, ніж тест Xpert MTB/RIF, вони можуть виявляти резистентність до ізоніазидів. Платформи для тестування розроблені для референс лабораторії і тому є найбільш застосовними для країн з високим тягарем ТБ. Результати можна отримати за 5 годин.

Деякі з цих етапів можна автоматизувати, зробивши метод більш швидким і надійним, а також зменшивши ризик зараження.

Аналізи Hain версії 1 та версії 2 включають зонди *rpoB* для виявлення резистентності до рифампіцину, зонди *katG* для виявлення мутацій, асоційованих з високим рівнем резистентності до ізоніазидів, та промоторні зонди *inhA* для виявлення мутацій, як правило, пов’язаних із резистентністю до ізоніазидів низького рівня. Зонди, що використовуються для виявлення дикого типу та специфічних мутацій, однакові для обох версій LPA Hain (Рис. 2.3.5a).

Аналогічно, аналіз Nipro дозволяє ідентифікувати МТБК та резистентність до рифампіцину та ізоніазиду. Аналіз Nipro також відрізняє *M. avium, M. Intracellulare* та *M. kansasii* від інших нетуберкульозних мікобактерій (Рис. 2.3.5b).

Промоторні зонди мутації *rpoB*, *katG* та *inhA* однакові для трьох аналізів, за винятком мутації *katG* S315N, яка включена в аналіз Nipro, але не в Hain версії 1 чи версії 2. Існують деякі незначні зміни у кодонових областях, охоплених для дикого типу, серед Hain версій 1 та версії 2 та Nipro.

**Рис. 2.3.5. Приклади показань зчитування смужки лінійного зонд-аналізу: (a) Hain GenoType MTBDR*plus* версії 1 та версії 2 (Hain Lifescience, Nehren, Німеччина) та (б) діагностичний набір 2 Nipro NTM + MDRTB (Nipro, Токіо, Японія)**

|  |
| --- |
| локусний  контроль katG  зонд S7 katG  зонд S8 katG  зонд S9 katG  зонд S10 katG  зонд R2 rpoB  зонд R4a rpoB  зонд R4b rpoB  зонд R5 rpoB  зонд avi  зонд int  зонд kan  зонд TБ  локусний контроль inhA  зонд S6 inhA  локусний контроль rpoB  зонд S1 rpoB  зонд S2 rpoB  зонд S3 rpoB  зонд S4 rpoB  зонд S5 rpoB  R+I  Резистентність  Контроль фарбування  Контроль ампліфікації  зонд R6a inhA  зонд R6b inhA  зонд R6c inhA  зонд R6d inhA  зонд R8a katG  зонд R8b katG  I  локусний контроль inhA  inhA дикого типу зонд 1 (inhA ДТ1)  inhA дикого типу зонд 2 (inhA ДТ2)  inhA мутаційний зонд 1 (inhA МУТ1)  inhA мутаційний зонд 2 (inhA МУТ2)  inhA мутаційний зонд 3А (inhA МУТ3А)  inhA мутаційний зонд 3ВА (inhA МУТ3В)  пофарбований маркер  локусний контроль katG  зонд дикого типу katG (katG ДТ)  katG мутаційний зонд 1 (katG МУТ1)  katG мутаційний зонд 2 (katG МУТ2)  Контроль кон’югації (CC)  Контроль ампліфікації (AC)  Комплекс M. Tuberculosis (ТУБ) |
| Рисунок: Надано FIND Джерело: Надано Фондом інноваційної нової діагностики (FIND), © 2021. Усі права захищені. |

локусний контроль rpoB

rpoB дикого типу зонд 1 (rpoB ДТ1)

rpoB дикого типу зонд 2 (rpoB ДТ2)

rpoB дикого типу зонд 3 (rpoB ДТ3)

rpoB дикого типу зонд 4 (rpoB ДТ4)

rpoB дикого типу зонд 5 (rpoB ДТ5)

rpoB дикого типу зонд 6 (rpoB ДТ6)

rpoB дикого типу зонд 7 (rpoB ДТ7)

rpoB дикого типу зонд 8 (rpoB ДТ8)

rpoB мутаційний зонд 1 (rpoB МУТ1)

rpoB мутаційний зонд 2А (rpoB МУТ2А)

rpoB мутаційний зонд 2В (rpoB МУТ2В)

rpoB мутаційний зонд 3 rpoB МУТ3

**Обґрунтування та дані**

У 2015 році ВООЗ замовила оновлений систематичний огляд точності комерційних LPA для виявлення МТБК та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду. Всього було виявлено 74 дослідження, що включають 94 унікальні набори даних (див. **Додаток 1.3** «FL-LPA»). З цих 94 наборів даних 83 давали оцінку аналізам Hain версії 1, п’ять – Hain версії 2, а шість – аналізові Nipro. Тільки в одному з досліджень було проведено тестування з порівнянням всіх трьох цільових ЛПА в однакових умовах на безпосередньо випробуваних клінічних зразках та непрямо випробуваних ізолятах, і ці дані були включені у шість окремих наборів даних *(39)*.У жодному дослідженні не проводилося тестування LPA на зразках та культуральних ізолятах у тих самих пацієнтів, що не виключало прямих порівнянь дослідження.

Після систематичного огляду, проведеного у 2015 році, у березні 2016 року за рішенням Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ було скликано ГРН з метою проведення оцінки даних та оновлення рекомендацій щодо політики 2008 року про використання комерційних LPA для виявлення МТБК та резистентності до ізоніазиду та рифампіцину. Питання PICO наведено у Вставці 2.3.1.

LPA порівнювали з референс стандартом ТМЧ на основі фенотипічного посіву та складеним референс стандартом, який поєднував результати генетичного секвенування з результатами ТМЧ на основі фенотипічного посіву. Фенотипічний ТМЧ був основним референс стандартом, застосовуваним до всіх учасників для всіх аналізів. Ці аналізи були стратифіковані, по-перше, за чутливістю або резистентністю до рифампіцину або ізоніазиду (або обох) та, по-друге, за типом тестування LPA (непряме тестування або пряме тестування).

**Вставка 2.3.1. Питання PICO**

1. Чи слід використовувати LPA для прийняття клінічних рішень щодо використання рифампіцину при прямому тестуванні зразків та непрямому тестуванні культуральних ізолятів у пацієнтів з ознаками та симптомами, що свідчать про захворювання на ТБ?

2. Чи слід використовувати LPA для прийняття клінічних рішень щодо використання ізоніазиду при прямому тестуванні зразків та непрямому тестуванні культуральних ізолятів у пацієнтів з ознаками та симптомами, що свідчать про захворювання на ТБ?

3. Чи слід використовувати LPA для діагностики МЛС-ТБ у пацієнтів з ознаками та симптомами, що свідчать про захворювання на ТБ?

4. Чи слід застосовувати LPA для діагностики ТБ у пацієнтів з ознаками та симптомами, що свідчать про захворювання на ТБ, але чиї результати мазка мокротиння негативні?

Кілька досліджень свідчили або про чутливість (відсутні істинно позитивні і хибнонегативні результати), або про специфічність (відсутні істинно негативні і хибнопозитивні результати), але не про обидва. Для цих досліджень був проведений однофакторний метааналіз випадкових ефектів оцінок чутливості або специфічності окремо для оптимального використання даних. Результати однофакторного аналізу (з використанням всіх досліджень) порівнювали з результатами двофакторного аналізу підмножини досліджень, що сприяло оцінкам як чутливості, так і специфічності.

Якщо було щонайменше чотири дослідження для індексних тестів із даними, які свідчили лише про чутливість або специфічність, для оцінки однієї сумарної оцінки проводили однофакторний метааналіз випадкових ефектів, не допускаючи кореляції між чутливістю та специфічністю. У випадках, коли було менше чотирьох досліджень, або коли на форест-діаграмах, які представляють результати метааналізу, було виявлено істотну неоднорідність, яка перешкоджала метааналізу, для цих індексних тестів проводили описовий аналіз. Форест-діаграми візуально оцінювалися на гетерогенність серед досліджень в рамках кожного індексного тесту та в підсумкових графіках, на мінливість в оцінках та ширину області прогнозування (ширша область прогнозування передбачає більшу неоднорідність).

Виконання тестів узагальнено в Таблиці 2.3.2. Результати ґрунтуються на різній кількості досліджень та протестованих зразків. В деяких випадках для метааналізу було доступно занадто мало досліджень. Результати єдиного порівняння трьох тестів в однакових умовах представлені в правих колонках для порівняння. Наведені дані – це всі порівняння з ТМЧ на основі фенотипічного посіву в якості референс стандарту.

**Таблиця 2.3.2. Виконання трьох тестів LPA для виявлення резистентності до рифампіцину та ізоніазиду з ТМЧ на основі фенотипічного посіву в якості референс стандарту**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **Об’єднані дані щодо ефективності метааналізу.** | | **Nathavitharana et al. 2017 *(16)*a** | |
|  | Лінійний зонд-аналіз | Чутливість  (%)b | Специфічність (%) | Чутливість (%) | Специфічність (%) |
| Рифампіцин  Зразки  мокротиння | Hain версії 1 | 96,8  (94,7-98,1) | 98,1  (96,9-98,8) | 97,1  (93,3-99,0) | 97,1  (94,3-98,7) |
| Hain версії 2 | 95,8  (92,6-97,6) | 98,4  (96,9-99,2) | 98,2  (95,0-99,6) | 97,8  (95,3-99,2) |
| Nipro | 75-100в | 96,5-100в | 96,5  (92,5-98,7) | 97,5  (94,8-99,0) |
| Ізоніазид  Зразки  мокротиння | Hain версії 1 | 88,4  (84,4-91,6) | 98,3  (97,4-98,9) | 94,4  (90,2-97,2) | 96,4  (93,2-98,3) |
| Hain версії 2 | 94,5  (91,4-96,5) | 99,3  (92,6-100,0) | 95,4  (91,5-97,9) | 98,8  (96,5-99,8) |
| Nipro | 50-94,9**C** | 96,5-97,8**C** | 94,9  (90,9-97,5) | 97,6  (94,8-99,1) |
| Рифампіцин  ізоляти  посіву | Hain версії 1 | 97,3  (95,7-98,3) | 99,5  (98,8-98,8) | 91,3  (86,0-95,0) | 97,1  (94,3-98,7) |
| Hain версії 2 | 91.3г | 98.0г | 91,3  (86,0-95,0) | 97,1  (94,3-98,7) |
| Nipro | 92.8-98.9 в | 97,3-98,2**C** | 92,4  (87,4-95,9) | 97,5  (94,3-99,2) |
| Ізоніазид  ізоляти  посіву | Hain версії 1 | 91,5  (89,0-93,5) | 99,8  (99,3-100) | 89,4  (84,3-93,3) | 98,9  (96,0-99,9) |
| Hain версії 2 | 89.4г | 98.9г | 89,4  (84,3-93,3) | 98,9  (96,0-99,9) |
| Nipro | 61,6—91,6C | 99,4-100в | 89,9  (84,9-93,8) | 99,4  (96,9-100) |

ТМЧ: тест медикаментозної чутливості; LPA: лінійний зонд-аналіз.

a Результати порівняльного дослідження трьох LPA від Nathavitharana et al. 2017. *(39)*

б Значення чутливості та специфічності показано з 95% довірчим інтервалом у дужках.

в Менше чотирьох досліджень – метааналіз не можливий.

г Одне дослідження.

**Рекомендації щодо впровадження**

Використання LPA для виявлення резистентності до рифампіцину та ізоніазидів не виключає потреби у здатності до звичайного посіву та ТМЧ. ТМЧ на основі посіву та фенотипічного посіву відіграє вирішальну роль у моніторингу результатів лікування пацієнтів та виявленої додаткової резистентності до препаратів другого ряду.

* LPA необхідно вводити поетапно, починаючи з національних або центральних референс лабораторій або тих, хто має перевірені можливості проводити молекулярні тестування. Розширення може розглядатися в рамках планів країни щодо покращення матеріально-технічної бази лабораторій, наявності відповідного персоналу в периферійних центрах та якості системи транспортування зразків.
* Слід забезпечити належну та відповідну лабораторну інфраструктуру та обладнання, щоб забезпечити дотримання необхідних запобіжних заходів щодо біобезпеки та запобігання зараженню – обробку зразків для посіву та процедури поводження з посівами слід проводити в кабінетах біологічної безпеки в лабораторіях, що захищені від зараження ТБ.
* Для проведення LPA на базі лабораторій потрібно оснастити щонайменше три окремі приміщення: для екстракції ДНК, попередньої ампліфікації та процедур ампліфікації та післяампліфікації. Щоб уникнути зараження, доступ до приміщень, де проводиться молекулярний аналіз, необхідно обмежити та реалізувати однонаправлений робочий процес та встановлення жорстких протоколів щодо очищення.
* Персонал лабораторії, який проводитиме процедур LPA, має пройти відповідне навчання. Представник керівного складу лабораторії, який має належну підготовку та досвід проведення молекулярного аналізу, має контролювати роботу персоналу. Програма зовнішньої оцінки якості роботи лабораторій, що проводять LPA, повинна розроблятися як пріоритетна.
* Необхідно встановити механізми швидкого повідомлення результатів LPA клініцистам, щоб без зволікання розпочати лікування, скориставшись ранньою діагностикою. Та ж інфраструктура, яка використовується для виконання LPA, може використовуватися і для виконання LPA з препаратами другого ряду.
* LPA призначені для виявлення ТБ та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду при безпосередньому тестуванні оброблених зразків мокротиння та при непрямому тестуванні культуральних ізолятів MTБК. Використання LPA з іншими респіраторними зразками (наприклад, з бронхоальвеолярного промивання або шлункової аспірації) або позалегеневими зразками (наприклад, зразками тканин, СМР чи іншими рідинами організму) оцінено недостатньою мірою.
* Наявність препаратів другого ряду є критично важливою у випадку виявлення резистентності до рифампіцину, ізоніазиду або обох.
* Пацієнтам з підтвердженим МЛС- або рифампіцин-резистентним туберкульозом (МЛС/Риф-ТБ) рекомендується призначати LPA препаратами другого ряду для виявлення додаткової резистентності до протитуберкульозних препаратів другої лінії.

**Пріоритети наукових досліджень**

* Розробка вдосконаленого розуміння взаємозв’язку між виявленням мутацій, що надають резистентність, за допомогою ТМЧ на основі посіву та результатами пацієнта.
* Огляд доказів для підтвердження або перегляду різних критичних концентрацій, використовуваних у методах, заснованих на ТМЧ на основі посіву.
* Визначення межі виявлення для LPA при виявленні гетерорезистентності.
* Визначення потреб у навчанні, оцінка компетентності та забезпечення якості.
* Збір додаткових даних щодо впливу початку відповідного лікування МЛС-ТБ на смертність.
* Дотримання STARD для майбутніх досліджень.
* Виконання конкретних для країни аналізів співвідношення витрати / ефективність та економічної доцільності для цільового використання LPA у різних програмних умовах.

**LPA другого ряду**

Генотипічні (молекулярні) методи мають значні переваги для розширення програмного управління та спостереження за резистентним до лікарських засобів ТБ, пропонуючи швидку діагностику, стандартизоване тестування, потенціал високої пропускної здатності та менші вимоги до лабораторної біобезпеки. Молекулярні тести на виявлення резистентності до лікарських засобів, наприклад, аналіз GenoType MTBDR*sl* (Hain Lifescience, Nehren, Німеччина), надалі іменується MTBDR*sl* *(17)*, продемонстрували перспективу для діагностики резистентного до препаратів ТБ. Ці тести швидкі (результат можна отримати за один робочий день) і виявляють наявність мутацій, пов’язаних із медикаментозною резистентністю. MTBDR*sl* належить до категорії молекулярно-генетичних тестів, які називаються LPA другого ряду (SL-LPA).

MTBDR*sl* (версія 1.0) був першим комерційним SL-LPA для виявлення резистентності до протитуберкульозних препаратів другого ряду. У 2015 році виробник розробив і виготовив доступну для продажу версію 2.0 аналізу MTBDR*sl*. Версія 2.0 виявляє мутації, пов’язані зі резистентністю до фторхінолонів та резистентністю до ін’єкційних препаратів другої лінії (ІПДЛ), виявлені версією 1.0, та додаткові мутації. Після встановлення діагнозу MЛС/Риф-TБ, SL-LPA можна використовувати для виявлення додаткової резистентності до препаратів другого ряду.

Тест MTBDR*sl* включає в себе зонди для виявлення мутацій в генах, пов’язаних зі резистентністю до фторхінолонів або ІПДЛ (*gyrA* та *rrs* для версії 1.0 і цих генів плюс *gyrB* та промотору *eis* для версії 2.0). Наявність мутацій на цих ділянках не обов’язково означає резистентність до всіх препаратів у межах певного класу. Хоча специфічні мутації на цих ділянках можуть бути пов’язані з різними рівнями резистентності (тобто різними мінімальними інгібіторними концентраціями) до кожного лікарського засобу в межах цих класів, ступінь перехресної резистентності не повністю зрозумілий.

|  |
| --- |
| **Рекомендації** |
| 1. Для пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ SL-LPA може використовуватися в якості первинного тесту замість фенотипічного ТМЧ на основі посіву для виявлення резистентності до фторхінолонів.2.  2. Для пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ SL-LPA може використовуватися в якості первинного тесту замість фенотипічного ТМЧ на основі посіву для виявлення резистентності до ІПДЛ. |

**Примітки**

* Ці рекомендації стосуються використання SL-LPA для тестування позитивних зразків мокротиння (пряме тестування) та культуральних ізолятів *M. tuberculosis* (непряме тестування) як з легеневих, так і з позалегеневих ділянок. Безпосереднє тестування на зразках мокротиння дозволяє раніше розпочати відповідне лікування.
* Ці рекомендації стосуються прямого тестування зразків мокротиння хворих на MЛС/Риф-TБ, незалежно від стану мазка, при цьому визнаючи, що невизначений рівень вищий при тестуванні зразків мазків мокротиння з негативним результатом, ніж у зразках позитивного мокротиння.
* Ці рекомендації не виключають потреби у звичайному фенотипічному ТМЧ на основі посіву, який буде необхідний для визначення резистентності до інших протитуберкульозних засобів та контролю за появою додаткової резистентності до лікарських засобів.
* Традиційний фенотипічний ТМЧ може бути корисним для оцінки пацієнтів з негативним результатом SL-LPA, особливо у популяціях з високою ймовірністю резистентності до фторхінолонів або ІПДЛ (або обох) до проведення тесту.
* Ці рекомендації стосуються використання SL-LPA у дітей з підтвердженим діагнозом МЛС/Риф-ТБ на основі узагальнення даних дорослих.
* Мутації резистентності, виявлені SL-LPA, значною мірою корелюються з фенотипною резистентністю до офлоксацину та левофлоксацину.
* Мутації резистентності, виявлені SL-LPA, значною мірою корелюються з фенотипною резистентністю до ІПДЛ.
* Зважаючи на високу специфічність виявлення резистентності до фторхінолонів та ІПДЛ, позитивні результати SL-LPA можуть бути використані для прийняття рішення про виконання відповідних заходів з метою запобігання інфекції.

**Опис тесту**

SL-LPA базується на тому ж принципі, що і LPA першого ряду. Процедура аналізу може проводитися безпосередньо, **напряму**, з використанням обробленого зразка мокротиння або опосередковано, **непрямо**, з використанням ДНК, виділеної та ампліфікованої з посіву *M. tuberculosis*. Пряме тестування включає наступні кроки:

1. Деконтамінація (наприклад, гідроксидом натрію) та концентрація зразка мокротиння центрифугуванням.
2. Ізоляція та ампліфікація ДНК.
3. Виявлення продуктів ампліфікації шляхом зворотної гібридизації.
4. Візуалізація з використанням кольорової реакції лужної фосфатази, сполученої стрептавідином.

Непряме тестування включає лише Етапи 2–4. Спостережувані смуги, кожна з яких відповідає зонду дикого типу або генотипу резистентності, можуть використовуватися для визначення профілю медикаментозної чутливості аналізованого зразка. Аналіз можна провести і отримати результати протягом одного робочого дня.

Індексний тест, який використовувався, – MTBDR*sl*, а характеристики, що відрізняються для версій 1.0 та 2.0, представлені у Таблиці 2.3.3. SL-LPA виявляють специфічні мутації, пов’язані з резистентністю до класу фторхінолонів (включаючи офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин і гатифлоксацин) та ІПДЛ (включаючи канаміцин, амікацин та капреоміцин) в MTБК. Версія 1.0 виявляє мутації у ділянці, що визначає резистентність до хінолону *gyrA* (кодони 85–97) та *rrs* (кодони 1401, 1402 та 1484). Версія 2.0 додатково виявляє мутації у ділянці, що визначає резистентність до хінолону *gyrB* (кодони 536–541) та ділянці промотору *eis* (кодони –10–14) *(40)*. Мутації у цих ділянках можуть викликати додаткову резистентність до фторхінолонів або ІПДЛ відповідно; таким чином, очікується, що версія 2.0 покращить чутливість до резистентності до цих класів лікарських засобів. Мутації у деяких ділянках (наприклад, ділянці промотору *eis*) можуть бути причиною того, що вони викликають резистентність до одного лікарського засобу у класі більше, ніж до інших лікарських засобів цього класу. Наприклад, мутація *eis* C14T пов’язана з резистентністю до канаміцину у штамів зі Східної

Європи *(41)*. Версія 1.0 також виявляє мутації в *embB*, які можуть кодувати резистентність до етамбутолу. Оскільки етамбутол є препаратом першого ряду і його було вилучено з версії 2.0, цей огляд не визначив точності резистентності до етамбутолу.

**Таблиця 2.3.3. Характеристики GenoType MTBDR*sl* версій 1.0 та 2.0, відповідно до даних виробника**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Виявлення** | **Версія 1.0**  **MTБК та резистентність до фторхінолонів, ІПДЛ та етамбутолу** | **Версія 2.0**  **MTБК та резистентність до фторхінолонів та ІПДЛ** |
| **Зразки** | Позитивні мазки і культуральні ізоляти | Позитивні і негативні мазки і культуральні ізоляти |
| **Резистентність до фторхінолону** | Мутації у ділянці, що визначає резистентність гена *gyrA* | Мутації у ділянках, що визначають резистентність генів *gyrA* та *gyrB* |
| **Резистентність до ІПДЛ** | Мутації у ділянці, що визначає резистентність гена *rrs* | Мутації у ділянці гену *rrs*, що визначає резистентність, і ділянка промотору *eis* |
| **Резистентність до етамбутолу** | Мутації гена *embB* | Не входить |
| MTБК: Комплекс *Mycobacterium tuberculosis*; ІПДЛ: ін’єкційний препарат другої лінії. | | |

Необхідно більше даних, щоб краще зрозуміти співвідношення наявності певних мутацій, що надають резистентність до фторхінолону, з фенотипічною резистентністю до ТМЧ та з результатами пацієнта.

На Рис. 2.3.6 показаний приклад MTBDR/ результатів для версій 1.0 та 2.0. Діапазон для виявлення MTBК (діапазон «TУБ»), а також два внутрішні елементи управління (кон’югати і контролі ампліфікації) та контроль для кожного локусу гена (версія 2.0: *gyrA*, *gyrB*, *rrs*, *eis*). Два внутрішні контролі плюс кожен контроль локусу гена повинні бути позитивними, інакше аналіз не може бути оцінений для цього конкретного препарату. Результат може бути невизначеним для одного локусу, але дійсним для іншого (на підставі невдалого генного контролю локусу).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Рис. 2.3.6. Приклади інтерпретації різних показників GenoType MTBDR*sl*смужок** | | | | |
|  | **Geno**Type **MTBDR*sl*** Вер. 1.0 | | **Geno**Type **MTBDR*sl*** Вер. 2.0 | |
|  |  |  |  |  |
|  | Контроль кон’югації (CC) | Контроль кон’югації (CC) |
|  | Контроль ампліфікації (AC) | Контроль ампліфікації (AC) |
|  | Комплекс *M. Tuberculosis* (ТУБ) | Комплекс *M. Tuberculosis* (ТУБ) |
|  |  |  |
|  | *gyrA* локусний контроль (*gyrA)* | *gyrA* локусний контроль (*gyrA)* |
|  | *gyrA* дикого типу зонд 1 (*gyrA* ДТ1) | *gyrA* дикого типу зонд 1 (*gyrA*  ДТ1) |
|  | *gyrA* дикого типу зонд 2 (*gyrA* ДТ2) | *gyrA* дикого типу зонд 2 (*gyrA* ДТ2) |
|  | *gyrA* дикого типу зонд 3 (*gyrA* ДТ3) | *gyrA* дикого типу зонд 3 (*gyrA* ДТ3) |
|  | *gyrA* мутаційний зонд 1 (*gyrA* МУТ1) | *gyrA* мутаційний зонд 1 (*gyrA* МУТ1) |
|  | *gyrA* мутаційний зонд 2 (*gyrA* МУТ2) | *gyrA* мутаційний зонд 2 (*gyrA* МУТ2) |
|  | *gyrA* мутаційний зонд 3А (*gyrA* МУТ3А) | *gyrA* мутаційний зонд 3А (*gyrA* МУТ3А) |
|  | *gyrА* мутаційний зонд 3В (*gyrA* МУТ3В) | *gyrА* мутаційний зонд 3В (*gyrA* МУТ3В) |
|  | *gyrА* мутаційний зонд 3С (*gyrA* МУТ3С) | *gyrА* мутаційний зонд 3С (*gyrA* МУТ3С) |
|  | *gyrА* мутаційний зонд 3D (*gyrA* МУТ3D) | *gyrА* мутаційний зонд 3D (*gyrA* МУТ3D) |
|  |  |  |
|  | *rrs* локусний контроль *(rrs)* | *gyrB* локусний контроль (*gyrB*) |
|  | *rrs* дикого типу зонд 1 (*rrs* ДТ1) | *gyrB* дикого типу зонд 1 (*gyrB* ДТ1) |
|  | *rrs* дикого типу зонд 2 (*rrs* ДТ2) | *gyrB* мутаційний зонд 1 (*gyrB* МУТ1) |
|  | *rrs* мутаційний зонд 1 (*rrs* МУТ1) | *gyrB* мутаційний зонд 2 (*gyrB* МУТ2) |
|  | *rrs* мутаційний зонд 2 (*rrs* МУТ2) |  |
|  |  | *rrs* локусний контроль (*rrs)* |
|  | *embB* локусний контроль (*embB*) | *rrs* дикого типу зонд 1 (*rrs* ДТ1) |
|  | *embB* дикого типу зонд 1 (*embB* ДТ1) | *rrs* дикого типу зонд 2 (*rrs* ДТ2) |
|  | *embB* мутаційний зонд 1A (*embB* MУT1A) | *rrs* мутаційний зонд 1 (*rrs* МУТ1) |
|  | *embB* мутаційний зонд 1В (*embB* MУT1В) | *rrs* мутаційний зонд 2 (*rrs* МУТ2) |
|  |  |  |
|  | пофарбований маркер | *eis* локусний контроль (*eis)* |
|  |  | *eis* дикого типу зонд 1 (*eis* ДТ1) |
|  |  | *eis* дикого типу зонд 2 (*eis* ДТ2) |
|  |  |  | *eis* дикого типу зонд 3 (*eis* ДТ3) |
|  |  |  | *eis* мутаційний зонд 1(*eis* МУТ1) |
|  | Різниця між двома версіями позначена червоним кольором | |  |
|  | пофарбований маркер |

Джерело: Надано Фондом інноваційної нової діагностики (FIND), © 2021. Усі права захищені.

Виробник надає шаблон, щоб допомогти користувачеві зчитувати результати смужки, де характер окресленості оцінюються візуально, записуються та повідомляються. У умовах, коли проводиться велика кількість досліджень, GenoScan®, автоматизований зчитувач, можна вбудувати для автоматичної інтерпретації характер окресленості та надання запропонованої інтерпретації. Якщо оператор погоджується з інтерпретацією, результати автоматично завантажуються, тим самим зменшуючи можливі помилки транскрипції.

**Обґрунтування і дані**

У березні 2016 року Глобальна програма боротьби з туберкульозом ВООЗ скликала ГРН для оцінки наявних даних щодо використання тесту MTBDR*sl*. ВООЗ замовила систематичний огляд точності та клінічного використання аналізів для виявлення мутацій, пов’язаних зі резистентністю до фторхінолонів та ІПДЛ, у людей з MЛС/Риф-TБ.

Питання PICO у Вставці 2.3.3 були розроблені, щоб створити основу для пошуку, зберігання та аналізу даних.

**Вставка 2.3.3. Питання PICO**

**1. Чи слід використовувати тест MTBDR*sl* для прийняття клінічних рішень щодо використання фторхінолонів у пацієнтів із підтвердженим MЛС/Риф-TБ?**

• Пряме тестування (стратифіковано за ступенем мазка: мазок негативний; недостатній; 1+; ≥2+).

• Непряме тестування.

**2. Чи слід використовувати тест MTBDR*sl* для прийняття клінічних рішень щодо використання ІПДЛ у пацієнтів із підтвердженим MЛС/Риф-TБ?**

• Пряме тестування (стратифіковано за ступенем мазка: мазок негативний; недостатній; 1+; ≥2+).

• Непряме тестування.

Виявлено двадцять дев’ять унікальних досліджень; з них 26 оцінювали аналіз MTBDR*sl* версії 1.0 (включаючи 21 дослідження з оригінального огляду Cochrane). В трьох дослідження (одне опубліковане та два неопубліковані) оцінювалася версія 2.0. Дані для версії 1.0 та версії 2.0 тесту MTBDR*sl* були проаналізовані окремо. Для первинних аналізів використовувався референс стандарт ТМЧ на основі фенотипічного посіву. Ці аналізи були стратифіковані, по-перше, за чутливістю або резистентністю до конкретного препарату та, по-друге, за типом тестування SL-LPA (непряме тестування або пряме тестування).

**Ефективність SL-LPA на зразках мокротиння та культуральних ізолятах**

У пацієнтів з MЛС/Риф-TБ у разі отримання позитивного результату SL-LPA щодо резистентності до фторхінолону (як класу препаратів) або резистентності до ІПДЛ (як препарату групи) можна з упевненістю застосовувати у лікуванні. Діагностична точність SL-LPA аналогічна, коли вона проводиться безпосередньо на зразках мокротиння або культивованих ізолятів *M. tuberculosis*.

Враховуючи впевненість у позитивному результаті та здатність тесту забезпечити швидкі результати, ГРН вважає, що SL-LPA може розглядатися для використання в якості первинного тесту на резистентність до фторхінолонів та ІПДЛ, якщо доцільно. Однак якщо результат тесту негативний, може бути необхідним проведення ТМЧ на основі фенотипічного посіву, особливо в умовах з високою вірогідністю резистентності до фторхінолонів або ІПДЛ (або обох) до проведення тесту. Використання SL-LPA у рутинній допомозі має зменшити час діагностики фторхінолону та ІПДЛ, якщо доцільно, особливо при використанні для прямого тестування зразків мокротиння пацієнтів із підтвердженим МЛС/Риф-ТБ. Раннє виявлення медикаментозної резистентності має дозволяти раніше розпочати відповідну терапію пацієнтам та покращити результати лікування пацієнта. В цілому, тест дає хороші результати при прямому тестуванні зразків мокротиння у пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ, хоча невизначена частота є вищою при тестуванні зразків мокротиння з негативним результатом порівняно зі зразками з позитивним результатом.

Коли аналіз MTBDR*sl* використовується для прямого тестування зразків мазків мокротиння з негативним результатом з популяції пацієнтів з ТБ з підтвердженою резистентністю до лікарських засобів, до 44% результатів можуть бути невизначеними (менше, ніж при застосуванні

версії 2.0, хоча дані дуже обмежені), отже, потрібно повторне або додаткове тестування. Однак якщо той самий тест слід було б застосувати для тестування зразків негативного мазка мокротиння у пацієнтів без підтвердженого ТБ або резистентного до лікарських засобів ТБ (тобто пацієнтів, у яких підозрюють ТБ зі резистентністю до лікарських препаратів), невизначений рівень тесту був би значно вищим. Враховуючи чутливість та специфічність тесту, коли SL-LPA проводиться безпосередньо у мокротинні, ГРН вважає, що SL-LPA можна використовувати для тестування всіх зразків мокротиння у пацієнтів із підтвердженим MЛС/Риф-TБ незалежно від того, чи є результат мікроскопії позитивним, чи негативним.

**Таблиця 2.3.4. Точність GenoType MTBDR*sl* (версії 1.0) щодо резистентності до фторхінолону та ІПДЛ, а також ШЛС-ТБ, непрямого та прямого тестування (зразки мазків з-позитивним результатом), референс стандарту ТМЧ на основі посіву**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Об’єднана  чутливість  (95% ДI) | Об’єднана  Специфічність:  (95% ДI) | Об’єднана  чутливість  (95% ДI) | Об’єднана  Специфічність:  (95% ДI) | Об’єднана чутливість  Значення *P* a | Об’єднана специфічність  Значення *P* a |
| Фторхінолони, непряме тестування  (19 досліджень, 2223 учасники) | | Фторхінолони, пряме тестування  (9 досліджень, 1771 учасники) | |  |  |
| 85,6%  (79,2-90,4%) | 98,5%  (95,7-99,5%) | 86,2%  (74,6-93,0%) | 98,6%  (96,9-99,4%) | 0,932 | 0,333 |
| ІПДЛ, непряме тестування  (16 досліджень, 1921 учасники) | | ІПДЛ, пряме тестування  (8 досліджень, 1639 учасники) | |  |  |
| 76,5%  (63,3-86,0%) | 99,1%  (97,3-99,7%) | 87,0%  (38,1-98,6%) | 99,5%  (93,6-100,0%) | 0,547 | 0,664 |
| ШЛС-ТБ, непряме тестування  (8 досліджень, 880 учасники) | | ШЛС-ТБ, пряме тестування  (6 досліджень, 1420 учасники) | |  |  |
| 70,9%  (42,9-88,8%) | 98,8%  (96,1-99,6%) | 69,4%  (38,8-89,0%) | 99,4%  (95,0-99,3%) | 0,888 | 0,855 |

ДІ: довірчий інтервал; ТМЧ: тест медикаментозної чутливості; ІПДЛ: ін’єкційні препарати другого ряду; ШЛС-ТБ: туберкульоз із широкою лікарською стійкістю.

а Тест коефіцієнта відношення ймовірності для підтвердження значної різниці між оцінками точності.

З причин, зазначених вище (неадекватні дані через занадто малу кількість досліджень із застосуванням версії 2.0), результати для версії 2.0 тут не представлені. Для MTBDR*sl* версії 2.0 дані були або надто небагаточисленними, або занадто неоднорідними, щоб об’єднати їх у метааналізі або порівняти результати непрямого та прямого тестування.

Три дослідження оцінювали MTBDR*sl* версії 2.0 у 562 осіб, включаючи 111 підтверджених випадків захворювання на ТБ зі резистентністю до фторхінолону шляхом непрямого тестування на посіві *M. tuberculosis* порівняно з референс стандартом ТМЧ на основі фенотипічного посіву. Оцінки чутливості становили від 84% до 100%, а специфічність – від 99% до 100%.

Див. **Вебдодаток 4.6** «Концентрації лікарських засобів, які використовуються у культуральних ТМЧ SL-LPA» для детальної інформації про концентрації лікарських засобів, які використовуються у ТМЧ на основі посіву для оцінки ефективності SL-LPA у кожному включеному дослідженні.

**Рекомендації щодо впровадження**

SL-LPA слід застосовувати лише для тестування зразків пацієнтів із підтвердженим MЛС/Риф-TБ. Застосування SL-LPA не виключає необхідності у проведенні традиційного посіву та можливості ТМЧ. Незважаючи на хорошу специфічність SL-LPA для виявлення резистентності до фторхінолонів та ІПДЛ, необхідно провести культуральний та фенотипічний ТМЧ, щоб повністю виключити резистентність до цих класів лікарських засобів, а також до інших лікарських засобів другої лінії. Застосовуються наступні рекомендації щодо впровадження:

* SL-LPA не може визначити резистентність до окремих лікарських засобів у класі фторхінолонів. Мутації резистентності, виявлені SL-LPA, значною мірою корелюються з фенотипною резистентністю до офлоксацину та левофлоксацину.
* Мутації у деяких ділянках (наприклад, ділянці промотору *eis*) можуть бути причиною того, що вони викликають резистентність до одного лікарського засобу у класі більше, ніж до інших лікарських засобів цього класу. Наприклад, мутація *eis* C14T пов’язана з резистентністю до канаміцину у штамів зі Східної Європи.
* SL-LPA слід використовувати для прямого тестування зразків мокротиння, незалежно від того, чи є зразки негативними, чи позитивними.
* SL-LPA призначені для виявлення ТБ та резистентності до фторхінолонів та ІПДЛ у зразках мокротиння. Інші респіраторні зразки (наприклад, з бронхоальвеолярного промивання або шлункової аспірації) або позалегеневі зразки (наприклад, зразки тканин, СМР чи інших рідин організму) оцінено недостатньою мірою.
* ТМЧ на основі посіву та фенотипічного посіву відіграє вирішальну роль у моніторингу результатів лікування пацієнтів та виявленої додаткової резистентності до препаратів другого ряду.
* SL-LPA підходить для використання на рівні центральної або національної референс лабораторії і може використовуватися на регіональному рівні, якщо можна забезпечити відповідну інфраструктуру (потрібні три окремі приміщення).
* Усі пацієнти, захворювання яких виявлено за допомогою SL-LPA, повинні мати доступ до відповідного лікування та допоміжних препаратів.

**Пріоритети наукових досліджень**

* Розробка вдосконаленого розуміння взаємозв’язку між виявленням мутацій, що надають резистентність, за допомогою фенотипічного ТМЧ та результатами пацієнта.
* Розробка вдосконалених знань про наявність специфічних мутацій, виявлених за допомогою SL-LPA, співвідносних з мінімальними інгібуючими концентраціями для окремих лікарських засобів у межах класів фторхінолонів та ІПДЛ.
* Визначення межі виявлення для SL-LPA для виявлення гетерорезистентності.
* Збір додаткових даних щодо впливу MTBDR*sl* на відповідне лікування МЛС-ТБ та смертність.
* Сильно рекомендувати, щоб при проведенні майбутніх досліджень виконувалися рекомендації у заяві STARD *(42)* для покращення якості звітності.
* Виконання конкретних для країни аналізів співвідношення витрати / ефективність та вартості та вигод для цільового використання SL-LPA у різних програмних умовах.

**ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації для виявлення резистентності до піразинаміду. НОВЕ**

Піразинамід є важливим антибіотиком для лікування як чутливого до лікарських засобів туберкульозу, так і ЛС-ТБ через свою унікальну здатність ліквідувати стійкі бактерії та свої синергетичні властивості з іншими антибіотиками. Монорезистентність до піразинаміду зустрічається рідко; проте резистентність до піразинаміду тісно пов’язана з МЛС/Риф-ТБ, приблизно 30-60% випадків МЛС/Риф-ТБ також резистентні до піразинаміду. Таким чином, у людей з діагнозом Риф-ТБ важливо виявити наявність резистентності до піразинаміду, щоб клініцисти могли прийняти обґрунтоване рішення щодо включення або виключення піразинаміду до схеми лікування. ТАНК високої складності на основі гібридизації можна використовувати для діагностики резистентності до піразинаміду на ізолятах пацієнтів; однак для виконання цього тесту потрібна відповідна інфраструктура та кваліфікований персонал.

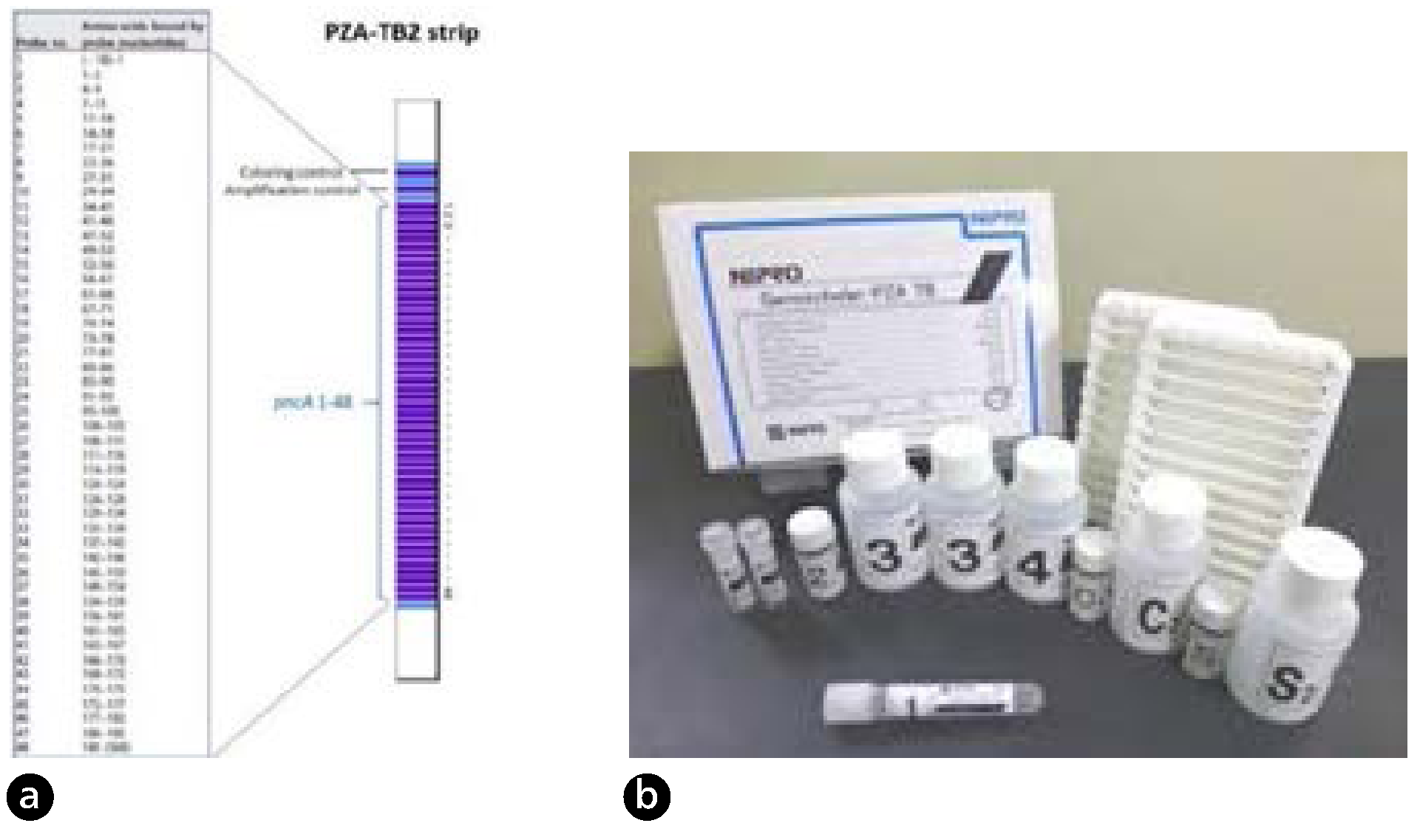
|  |
| --- |
| **Рекомендація** |
| У людей з бактеріологічно підтвердженим туберкульозом для виявлення резистентності до піразинаміду можуть використовуватися ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації на ізолятах культури *Mtb*, а не фенотипічні ТМЧ на основі посіву.  *Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо діагностичної точності* |

З точки зору підгруп, які слід враховувати для цієї рекомендації, не потрібно особливих міркувань (наприклад, щодо дітей, людей, які живуть з ВІЛ, та тих, хто має позалегеневий туберкульоз), оскільки тест рекомендовано для використання на культуральних ізолятах.

**Опис тесту**

Nipro (Осака, Японія) розробила Genoscholar ™ PZA-TB – LPA з технологією на основі зворотної гібридизації для виявлення резистентності до піразинаміду *(43)*. Цей аналіз є комерційно доступним швидким молекулярним тестом для виявлення резистентності до піразинаміду. Порівняно з лінійними зонд-аналізами MTBDR*plus* та MTBDR*sl*, лінійний зонд-аналіз Genoscholar PZA-TB не включає специфічних мутаційних зондів, оскільки мутації резистентності широко поширені по всьому гену pncA без переважних мутацій. Натомість мішенню тесту Genoscholar PZA-TB є фрагмент 700 спарених основ (bp), що охоплює весь ген pncA та промоторну ділянку до нуклеотиду –18 референс штаму H37Rv дикого типу.

**Рисунок 2.3.7. Тест-смужка Nipro GenoScholar PZA-TB II (a) та вміст набору Nipro GenoScholar PZA-TB II**



**Тест-смужка PZA-TBZ**

Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Nipro», © 2021. Усі права захищені.

ДНК, вилучену з культур, ампліфікують праймерами за допомогою ПЛР. Потім ампліфіковану ДНК гібридизують з комплементарними олігонуклеотидними зондами, які зв’язані на мембранній смужці. Потім додають стрептавідин, мічений лужною фосфатазою, для зв’язування з будь-якими гібридами, сформованими на попередньому кроці. Далі додається субстрат, і ферментативна реакція викликає появу фіолетових смуг, які візуально інтерпретуються. Відсутність зв’язування зонда дикого типу вказує на наявність мутації. Перша версія тесту містила 47 зондів, які охоплювали промотор pncA та відкриту рамку зчитування. Друга версія містила 48 зондів, три з яких (pncA 16, 17 та 35) представляють мовчазні мутації, відомі як генетичні маркери, не пов’язані з резистентністю до піразинаміду: Gly60Gly (зонд 16), Ser65Ser (зонд 17) та Thr142Thr (зонд 35).

**Обґрунтування та дані**

Лінійний зонд-аналіз Genoscholar PZA-TB, який уже є комерційно доступним, потенційно можна використовувати для діагностики резистентності до піразинаміду при рутинному наданні медичної допомоги. Однак щодо діагностичної точності аналізу були опубліковані обмежені дані. Цей систематичний огляд з метааналізом мав на меті зібрати всі наявні дані для розуміння діагностичної точності лінійного зонд-аналізу на піразинамід для виявлення резистентності до піразинаміду у хворих на туберкульоз, а також для представників регуляторних органів та клініцистів.

У своїй Глобальній програмі боротьби з туберкульозом ВООЗ ініціювала оновлення настанов та запровадила систематичний огляд використання ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації для виявлення резистентності до піразинаміду у людей із ознаками та симптомами туберкульозу.

Два питання PICO були розроблені, щоб створити основу для пошуку, зберігання та аналізу даних:

1. Чи потрібно використовувати ТАНК високої складності зі зворотною гібридизацією в мокротинні для діагностики резистентності до піразинаміду у пацієнтів з мікробіологічно підтвердженим легеневим туберкульозом, незалежно від резистентності до рифампіцину, у порівнянні з фенотипічним ТМЧ на основі посіву або складеним референс стандартом?
2. Чи потрібно використовувати ТАНК високої складності зі зворотною гібридизацією в ізолятах для діагностики резистентності до піразинаміду у пацієнтів з мікробіологічно підтвердженим легеневим туберкульозом, незалежно від резистентності до рифампіцину, у порівнянні з фенотипічним ТМЧ на основі посіву?

Проводився пошук у таких базах даних: PubMed, Web of Science та Embase, і пошуки проводились без обмежень щодо мови та дати. Пошуковий запит був (PZA АБО піразинамід АБО pncA) І (туберкульоз) І (“лінійний зонд-аналіз” АБО LPA АБО “технологія на основі гібридизації”). Крім того, для ідентифікації неопублікованих даних ми звернулися до компанії Nipro (Осака, Японія).

Мікробіологічний референс стандарт визначався або на основі фенотипічного ТМЧ на основі посіву, проведеного за допомогою рідкого аналізу BD 960 PZA у пробірці з індикатором росту мікобактерій MGIT, або іншого прийнятного фенотипічного аналізу, або генотипічного ТМЧ, проведеного за допомогою або цільового секвенування гена pncA, або повногеномного секвенування. У разі використання генотипічного ТМЧ усі зразки pncA дикого типу визначалися як сприйнятливі, в той час як будь-який варіант у pncA вважався резистентним, що неявно категоризувало б «тихі» мутації як резистентні. На відміну від цього, складений референс стандарт був визначений шляхом класифікації всіх зразків з диким типом pncA, тихих мутацій pncA та нейтральних мутацій як сприйнятливих, тоді як будь-який інший варіант у pncA вважався резистентним ( 44).

Якість доказових даних оцінювалася послідовно за допомогою питань PICO і з використанням підходу оцінки рекомендацій GRADE *(10)*, який дає загальну оцінку якості (або визначеності) доказів та основу для перетворення даних у рекомендації. У підході GRADE, навіть якщо дослідження точності діагностики несуть функцію спостереження, вони починаються як доказові дані.

Інструмент програмного забезпечення для розробки настанов GRADEpro *(19)* використовувався для створення резюме таблиць результатів. Якість даних оцінювалась як висока (не знижена), середня (знижена на один рівень), низька (знижена на два рівні) або дуже низька (знижена більш ніж на два рівні) на основі п’яти факторів: ризик упередженості, непрямості, непослідовності, неточності та інших міркувань. Якість (достовірність) даних була знижена на один рівень, коли було виявлено серйозне питання, і на два рівні, коли дуже серйозне питання було виявлено в будь-якому з факторів, що використовуються для оцінки якості даних.

Синтез даних був структурований за заздалегідь заданим списком з двох питань PICO. Три вебдодатки надають додаткову інформацію:

* подробиці досліджень, включених до поточного аналізу (**Вебдодаток 1.9**: «ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації»);
* огляд результатів та даних щодо оцінки якості доказових даних (**Вебдодаток 2.9** : «Профіль GRADE: «ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації»); та
* резюме суджень комісії ГРН (**Вебдодаток 3.9**: «Таблиці прийняття рішень на основі доказів: «ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації»).

**PICO 1: Чи потрібно використовувати ТАНК високої складності зі зворотною гібридизацією в мокротинні для діагностики резистентності до піразинаміду у пацієнтів з мікробіологічно підтвердженим легеневим туберкульозом, незалежно від резистентності до рифампіцину, у порівнянні з фенотипічним ТМЧ на основі посіву або складеним референс стандартом?**

Три дослідження із загальною кількістю учасників 122 надали дані для оцінки цих ТАНК для виявлення резистентності до піразинаміду, зокрема два дослідження (101 учасник) з референс стандартом на основі фенотипічних культур та одне дослідження (21 учасник) з генотипічним референс стандартом. **Кількість досліджень та учасників були визнані недостатніми для висновку про точність діагностики ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації у мокротинні.**

**PICO 2: Чи потрібно використовувати ТАНК високої складності зі зворотною гібридизацією в ізолятах для діагностики резистентності до піразинаміду у пацієнтів з мікробіологічно підтвердженим легеневим туберкульозом, незалежно від резистентності до рифампіцину, у порівнянні з фенотипічним ТМЧ на основі посіву?**

Сім досліджень із загальною кількістю 964 учасників надали дані для оцінки цих ТАНК для виявлення резистентності до піразинаміду порівняно з референс стандартом на основі фенотипічних культур (Рис. 2.3.5).

Дослідження відзначаються упередженістю щодо відбору, оскільки для них обирали ізоляти з широким діапазоном різних мутацій pncA, а не репрезентативну вибірку з популяції. Таким чином, дані були знижені на один рівень через ризик упередженості. Включені дослідження не безпосередньо вирішувати питання огляду; отже, дані були знижені на один рівень через непрямість. Випробування Burhan та дослідження Rienthong значно вирізняються спрямованістю на чутливість порівняно з іншими дослідженнями; отже, дані було знижено на один рівень через непослідовність. З урахуванням обох цих міркувань, якість (достовірність) даних оцінювалась як дуже низька через чутливість та низька через специфічність.

**Рис. 2.3.8. Форест-діаграма включених досліджень, присвячених виявленню резистентності до піразинаміду, незалежно від резистентності до рифампіцину, з використанням фенотипічного ТМЧ як референс стандарту**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Дослідження** | **ІП** | **ХП** | **ХН** | **ІН** | **Чутливість**  **(95 % ДІ)** | **Специфічність**  **(95 % ДІ)** | **Чутливість (95 % ДІ)** | **Специфічність (95 % ДІ)** |
| Ando | 19 | 0 | 0 | 17 | 1,00 [0,82, 1,00] | 1,00 [0,80, 1,00] |  |  |
| Випробування **Burhan** | 14 | 3 | 22 | 99 | 0,39 [0,23, 0,57] | 0,97 [0,92, 0,99] |  |  |
| Driesen | 50 | 3 | 3 | 37 | 0,94 [0,84, 0,99] | 0,93 [0,80, 0,98] |  |  |
| Matsumoto | 4 | 0 | 0 | 52 | 1,00 [0,40, 1,00] | 1,00 [0,93, 1,00] |  |  |
| Mitarai | 52 | 10 | 6 | 240 | 0,90 [0,79, 0,96] | 0,96 [0,93, 0,98] |  |  |
| Rienthong | 5 | 0 | 9 | 61 | 0,36 [0,13, 0,65] | 1,00 [0,94, 1,00] |  |  |
| Sekiguchi | 30 | 0 | 0 | 228 | 1,00 [0,88, 1,00] | 1,00 [0,98, 1,00] |  |  |

ДІ: довірчий інтервал; ТМЧ: тест медикаментозної чутливості; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Загальна чутливість щодо резистентності до ізоніазиду у цих семи дослідженнях коливалась від 36% до 100%, а специфічність – від 96% до 100%. **Об’єднана чутливість становила 81,2% (95% ДІ: 75,4-85,8%), а специфічність – 97,8% ( 95% ДІ: 96,5-98,6%).**

Детальну інформацію про діагностичну точність ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації, зокрема про порівняння з генотипічними та складеними референс стандартами, можна знайти у **Вебдодатку 4.17**: ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації: діагностична точність для виявлення резистентності до піразинаміду. Систематичний огляд».

**Аналіз співвідношення витрати / ефективність**

У цьому розділі дається відповідь на наступне додаткове питання:

***Які порівняльні витрати, доступність та співвідношення витрати / ефективність щодо впровадження автоматизованих ТАНК зворотної гібридизації високої складності?***

Було проведено систематичний огляд, зосереджений на економічних оцінках автоматизованих ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації. В чотирьох онлайн-базах даних (Embase, Medline, Web of Science та Scopus) було проведено пошук нових досліджень, опублікованих з 1 січня 2010 року по 17 вересня 2020 р. Для додаткових досліджень було переглянуто цитати зі всіх статей, вказівок та оглядів, що відповідають необхідним критеріям. Також було встановлено зв’язок з експертами, а також виробниками тестів з метою виявлення будь-яких додаткових неопублікованих досліджень.

Мета цього огляду полягала в узагальненні поточних економічних даних та подальшому розумінні витрат, співвідношення витрати / ефективність та доступності автоматизованих ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації.

Не було виявлено жодних опублікованих досліджень, які б оцінювали витрати чи співвідношення витрати / ефективність з використанням комерційно доступного ТАНК високої складності на основі гібридизації (Genoscholar PZA-TB II, Nipro, Японія). Непрямі докази поступали з кількох джерел. Було виявлено чотири дослідження, що вивчали інші комерційно доступні LPA (Genotype MTBDR*sl* та MTBDR*plus*, Hain Lifescience).

Genoscholar PZA LPA був розроблений для використання з автоматизованим MultiBlot від компанії Nipro; проте нещодавно неопубліковані результати випробування18 продемонстрували, що Twincubator від Hain Lifescience можна успішно використовувати з цим LPA. Це відкриття може спростити впровадження Genoscholar PZA LPA у вибраних умовах, у яких вже використовується обладнання Hain Lifescience.

*Наскільки високі вимоги до ресурсів (витрати)?*

Прямих даних щодо загальної кількості необхідних ресурсів в опублікованих дослідженнях не знайдено. Вимоги до ресурсів включатимуть закупівлю тестових наборів (Genoscholar PZA LPA: 16 доларів США / лише витратні матеріали для тестового набору) та обладнання, яке доступне за 14 000 доларів США. Операційні витрати часто в кілька разів перевищують витрати на тестовий комплект (і залежатимуть від налаштувань), але зазвичай вони не враховуються. Компанія Nipro сподівається, що подальше зниження витрат на тестування може бути досягнуто, якщо продукт Genoscholar PZA-TB II пошириться по всьому світу.

Витрати на один тест для Genotype MTBDR*sl* та MTBDR*plus* коливалися від 23,46 до 108,70 доларів США (45–48), причому вищі витрати на один тест було виявлено в таких країнах, як Китай та Південно-Африканська Республіка, що значною мірою обумовлено зростанням рівня заробітної плати персоналу та операційних витрат. Екстраполяції з витрат на один тест з використанням різних LPA слід виконувати з обережністю, і вони не мають на меті бути безпосередньо переданими оцінками.

18 Leen Rigouts: Validation study of Genoscholar PZA LPA in three Supranational TB Reference Laboratories.

Проте, ці непрямі дані дійсно свідчать про те, що загальна вартість одного тесту Genoscholar PZA-TB II, ймовірно, у кілька разів перевищує витрати на комплект одиничних тестів, що становлять 16 доларів США.

Загальні витрати залежатимуть від обсягу тестування, кількості, що підлягає тестуванню, та поширеності резистентності до піразинаміду в популяції. Вплив на бюджет залежатиме від поточного стандарту лікування, діагностики та шляхів лікування та використання відповідних ресурсів.

*Яка якість доказових даних про потреби у ресурсах (витрати)?*

Доступні дані про прямі витрати, пов’язані з наборами для тестування та обладнанням, в той час як кілька важливих статей, пов’язаних із використанням ресурсів (наприклад, час персоналу, накладні та операційні витрати, пов’язані з впровадженням Genoscholar PZA-TB II), не досліджувалися. Різниця у використанні ресурсів між Genoscholar PZA-TB II та існуючими підходами буде відрізнятися в залежності від умов з використанням різних фенотипічних та генотипічних ТМЧ. Також, залежно від установи, буде проявлятися важлива різниця у витратах на час персоналу та операційних витратах (наприклад, обсязі тестування).

*Співвідношення витрати / ефективність втручання сприяє втручанню або порівнянню?*

Жодних досліджень співвідношення витрати / ефективність використання Genoscholar PZA-TB II виявлено не було. Екстраполяція даних щодо співвідношення витрати / ефективність з інших лінійних зонд-аналізів не рекомендується через відмінності в точності діагностики, поширеність резистентності, та каскади лікування і тестування.

Більше інформації про синтез та аналіз економічних даних наведено у **Вебдодатку 4.9**: «Систематичний огляд літератури стосовно економічних даних для тестів на ампліфікацію нуклеїнової кислоти (ТАНК) для виявлення ТБ та резистентного ТБ у дорослих та дітей».

**Перспективи тестування**

У цьому розділі даються відповіді на наступні запитання про **погляди та перспективи, представлені ключовими інформаторами, на використання ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації:**

* Чи є важлива невизначеність або різниця в тому, наскільки кінцеві користувачі оцінюють основні результати?
* Яким би був вплив на рівність у питанні надання послуг у сфері охорони здоров’я?
* Чи є втручання прийнятним для ключових зацікавлених сторін?
* Чи можливо реалізувати втручання?

Синтез та аналіз якісних доказових даних щодо перспектив кінцевих користувачів обговорюються вище у розділі “Перспектива користувачів” для автоматизованих ТАНК помірної складності (стор. 73–77).

**Висновки огляду та опитування**

Нижче наведені основні висновки систематичного огляду та опитування. Якщо є інформація щодо огляду, надається рівень достовірності у синтезі якісних доказів (СЯК); якщо інформацію отримано з опитувань, вказується «опитування».

**Чи є важлива невизначеність або різниця в тому, наскільки кінцеві користувачі оцінюють основні результати?**

• **Пацієнти** в умовах з високим тягарем ТБ:

– встановлення точного діагнозу та завершення діагностики (нарешті поінформованість щодо питання: «що зі мною не так»);

– уникнення діагностичних затримок, оскільки вони посилюють наявні фінансові труднощі та емоційні та фізичні страждання, а також викликають у пацієнтів почуття провини за зараження інших (особливо дітей);

– наявність доступних приміщень; та

– зменшення витрат, пов’язаних з діагностикою (наприклад, подорожі, відсутність роботи), як важливих результатів діагностики.

*СЯК: помірна достовірність*

• ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації відповідають деяким перевагам та цінностям **лабораторного** **персоналу** та **лікарів**, оскільки поточний тест:

– дає більш швидкі результати щодо резистентності до піразинаміду, ніж інші доступні методи (наприклад, культуральний ТМЧ);

– може надавати інформацію про різні рівні концентрації; та

– націлений на лікарський засіб, який широко використовується для лікування туберкульозу препаратами першого ряду.

*Опитування*

**Яким би був вплив на рівність у питанні надання послуг у сфері охорони здоров’я?**

Вплив на рівність у питанні надання послуг у сфері охорони здоров’я буде подібним до впливу автоматизованих ТАНК помірної складності (Розділ 2.5.3), а також:

• Тривалі затримки з діагностикою, недостатнє використання можливостей діагностики, відсутність засобів діагностики туберкульозу на нижчих рівнях та занадто багато обмежень щодо відповідності вимогам перешкоджають доступу до оперативного та точного обстеження та лікування, особливо для вразливих груп.

*СЯК: висока достовірність*

Застосування трьох індексних тестів також підтверджено в ході опитування

* Персонал та менеджери висловили стурбованість щодо сталості фінансування та обслуговування, складний конфлікт інтересів між донорами та виконавцями, а також стратегічне та справедливе використання ресурсів, що ускладнює забезпечення справедливого доступу до діагностики тестами на основі картриджів.

*СЯК: висока достовірність*

* Для пацієнтів доступ до чіткої, зрозумілої та надійної інформації щодо того, які засоби діагностики туберкульозу доступні для них та того, як інтерпретувати результати, є життєво важливою складовою рівності, а відсутність такого доступу є серйозним бар’єром.

*Опитування*

• Нові варіанти лікування повинні узгоджуватися з новою діагностикою: важливо покращити доступ до лікування на основі нової діагностики та покращити доступ до діагностики для нових варіантів лікування.

*Опитування*

• Швидкість, з якою змінюються настанови ВООЗ, не відповідають швидкості, з якою багато національних програм можуть реалізувати такі настанови. Це означає різний доступ до нової діагностики та лікування туберкульозу:

– між країнами (тобто між тими, які можуть і тими, які не можуть швидко відреагувати на швидко мінливі умови діагностики туберкульозу); та

– у межах країн (тобто між пацієнтами, які можуть і не можуть отримати доступ до приватної системи охорони здоров’я, яка краще обладнана для швидкого впровадження нової діагностики та політик).

*Опитування*

**Чи є втручання прийнятним для ключових зацікавлених сторін?**

* Прийнятність ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації залежить від того, наскільки гарні результати демонструє тест на різних зразках, оскільки співробітники лабораторії ставлять під сумнів, наскільки добре методи LPA працюють на зразках, мазок яких виявився негативним. Якщо перед початком LPA на піразинамід зразки потрібно культивувати, це може підірвати переваги більш швидкого періоду реалізації цього методу порівняно з фенотипічним ТМЧ до піразинаміду. Прийнятність також залежить від того, наскільки добре тест дійсно виявляє мутації, специфічні для резистентності до піразинаміду; у деяких ситуаціях клініцисти та лабораторний персонал можуть вимагати додаткових роз’яснень та обґрунтування, чому цьому конкретному тесту медикаментозної чутливості надається пріоритет, враховуючи, що наразі він не є елементом звичайного ТМЧ.
* Конкретні техніко-економічні обставини (вимоги щодо підготовки та інфраструктури, система інтерпретації якісних результатів тестування зразків), загальні техніко-економічні проблеми (як визначено у дослідженні під час опитування та СЯК відповідно) та накопичені затримки можуть становити ризик щодо скасування додаткових плюсів та переваг, визначених користувачами (наприклад, уникнення затримок та інформації про медикаментозну резистентність).

*СЯК: висока достовірність та опитування*

**Чи можливо реалізувати втручання?**

• Доцільність впровадження LPA на піразинамід ставиться під сумнів через потреби у значній підготовці та лабораторній інфраструктурі, необхідної для впровадження цього методу. Доцільність також залежить від наявності автоматизованої системи інтерпретації, оскільки результат важко інтерпретувати.

*Опитування*

**Рекомендації щодо впровадження**

Фактори, які слід враховувати при впровадженні ТАНК високої складності на основі гібридизації для виявлення резистентності до піразинаміду:

* Важко зчитати результат методу ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації. Велика кількість діапазонів ускладнює зчитування результатів ТАНК високої складності на основі гібридизації.
* Місцеві епідеміологічні дані щодо поширеності резистентності повинні засновуватись на алгоритмах місцевого тестування, в той час як ймовірність попереднього тестування важлива для клінічної інтерпретації результатів випробувань.
* Вартість тесту змінюється в залежності від кількості зразків у партії, часу роботи персоналу та інших параметрів, що вимагають виконання місцевих операцій з визначення витрат.
* Тести низької, помірної та високої складності демонструють послідовне збільшення потреб щодо технічної компетентності (кваліфікації та навичок) та часу персоналу, що впливає на планування та складання бюджету.
* При виборі медичного закладу слід враховувати наявність, а також своєчасність послуг місцевих служб підтримки та технічного обслуговування.
* Акредитація лабораторії та відповідність надійній системі управління якістю (зокрема відповідний контроль якості) мають важливе значення для постійної досконалості та довіри до послуг.
* Необхідність навчання як лабораторного, так і клінічного персоналу для забезпечення ефективного надання послуг та клінічного впливу.
* Заохочується використання рішень для зв’язку для передачі результатів, для підвищення ефективності надання послуг та скорочення часу до початку лікування.
* За даними багатонаціонального популяційного дослідження, рівень резистентності до піразинаміду сильно змінювався в обстежених умовах (3,0–42,1%). За всіх умов резистентність до піразинаміду була значною мірою пов’язана з резистентністю до рифампіцину *(49)*.
* Для впровадження ТАНК високої складності потрібні лабораторії з необхідною інфраструктурою, простором та ефективними системами транспортування зразків.
* Оскільки декілька кроків потрібно робити вручну, існує потреба у добре навченому персоналі для проведення аналізів та обслуговування інструментів. Для читання патернів на смужці потрібна спеціальна підготовка та досвід.

**Пріоритети наукових досліджень**

Пріоритети дослідження при впровадженні ТАНК високої складності на основі гібридизації для виявлення резистентності до піразинаміду:

* діагностична точність непрямого тестування ТАНК на основі гібридизації на зразках мокротиння та зразках, відмінних від мокротиння, у людей з ознаками та симптомами туберкульозу, з резистентністю до рифампіцину або без неї;
* вплив діагностичних технологій на прийняття клінічних рішень та результати, важливі для пацієнтів (наприклад, лікування, смертність, час до встановлення діагнозу та час початку лікування) у всіх популяціях пацієнтів;
* вплив специфічних мутацій на результати лікування серед людей з ЛС-ТБ;
* використання, інтеграція та оптимізація діагностичних технологій у загальному ландшафті тестування та догляду, а також діагностичних шляхів та алгоритмів;
* економічні дослідження, що оцінюють витрати, співвідношення витрати / ефективність та економічну доцільність діагностичних технологій;
* якісні дослідження, що оцінюють рівність, прийнятність, доцільність та значення кінцевого споживача діагностичних технологій; та
* інтерпретація результатів ТАНК високої складності на основі гібридизації порівняно з секвенуванням та новішими доказами генотипічних та фенотипічних асоціацій.

Список літератури

1. Global tuberculosis report 2020. WHO/HTM/TB/2020.22, Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131).
2. Implementing the End TB strategy: the essentials. Geneva: World Health Organization; 2015 (https:// www.who.int/tb/publications/2015/end\_tb\_essential.pdf, accessed 26 May 2020).
3. American Red Cross. What is the nucleic acid test (NAT)? [website]. ShareCare; (https://www. sharecare.com/health/blood-basics/what-is-the-nucleic-acid-test-n-a-t).
4. Line probe assays for drug-resistant tuberculosis detection: interpretation and reporting guide for laboratory staff and clinicians. Geneva: Global Laboratory Initiative; 2018 (http://www.stoptb.org/ wg/gli/assets/documents/LPA\_test\_web\_ready.pdf, accessed 26 May 2020).
5. Report for WHO: non-inferiority evaluation of Nipro NTM+MDRTB and Hain GenoType MTBDR*plus* V2 line probe assays. Geneva: Foundation for Innovative New Diagnostics; 2015 (http://www.finddx. org/wp-content/uploads/2016/04/LPA-report\_noninferiority-study\_oct2015.pdf, accessed 26 May 2020).
6. Feasey NA, Banada PP, Howson W, Sloan DJ, Mdolo A, Boehme C et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF for detection of tuberculosis from blood samples of HIV-infected adults confrms Mycobacterium tuberculosis bacteremia as an indicator of poor prognosis. J Clin Microbiol. 2013;51(7):2311–6 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23678061/, accessed 26 May 2020).
7. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/112472, accessed 1 June 2020).
8. Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test: technical and operational ‘How-to’; practical considerations. Geneva: World Health Organization; 2011 (https://apps.who.int/iris/ bitstream/handle/10665/44593/9789241501569\_eng.pdf?sequence=1, accessed 1 June 2020).
9. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF (WHO/HTM/TB/2017.04). Geneva: World Health Organization; 2017 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254792/WHO-HTM-TB-20;jsessionid=5 2D5C956DADE369AE677BE443C4DF574?sequence=1, accessed 15 December 2019).
10. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. Bmj. 2008;336(7653):1106– 10 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18483053/, accessed 1 June 2020).
11. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. Geneva, World Health Organization: 2013 (https://www.who.int/tb/publications/ xpert-mtb-rif-assay-diagnosis-policy-update/en/, accessed 5 June 2020).
12. Molecular assays intended as initial tests for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB and rifampicin resistance in adults and children: rapid communication. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330395/9789240000339-eng.pdf, accessed 5 June 2020).
13. Molbio: Our products [website]. (http://www.molbiodiagnostics.com/products-listing.php, accessed 11 June 2020).
14. Tuberculosis: diagnostics technology landscape. Geneva: Unitaid; 2017 (https://unitaid.org/ assets/2017-Unitaid-TB-Diagnostics-Technology-Landscape.pdf).
15. Abbott RealTime MTB [website]. Illinois: Abbott; 2019 (https://www.molecular.abbott/int/en/ products/infectious-disease/realtime-mtb).
16. Abbott RealTime RIF/INH resistance [website]. Illinois: Abbott; 2019 (https://www.molecular.abbott/ int/en/products/infectious-disease/realtime-mtb-rif-inh-resistance).
17. FluoroType® MDRTB: the direct detection test for innovative labs [website]. Massachusetts: Bruker-Hain Diagnostics; 2019 (https://www.hain-lifescience.de/en/products/microbiology/mycobacteria/ tuberculosis/fuorotype-mtbdr.html 2019).
18. FluoroType® MTB: the direct detection test for innovative labs [website]. Massachusetts: Bruker-Hain Diagnostics; 2019 (https://www.hain-lifescience.de/en/products/microbiology/mycobacteria/ tuberculosis/fuorotype-mtb.html).
19. McMaster University. GRADEpro GDT [website]. 2020 (https://gradepro.org/).
20. Boyer S, March L, Kouanfack C, Laborde-Balen G, Marino P, Aghokeng AF et al. Monitoring of HIV viral load, CD4 cell count, and clinical assessment versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in low-resource settings (Stratall ANRS 12110/ESTHER): a cost-effectiveness analysis. Lancet Infect Dis. 2013;13(7):577–86.
21. Eckman MH, Ward JW, Sherman KE. Cost effectiveness of universal screening for hepatitis C virus infection in the era of direct-acting, pangenotypic treatment regimens. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(5):930–9. e9.
22. Wang J-H, Chen C-H, Chang C-M, Feng W-C, Lee C-Y, Lu S-N. Hepatitis C virus core antigen is cost-effective in community-based screening of active hepatitis C infection in Taiwan. J Formos Med Assoc. 2020;119(1):504–8.
23. Equator etwork. Enhancing the QUAlity and Transparency Of health Research. http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard/.
24. Alere Determine™ TB LAM Ag: Rapid rule-in TB-HIV co-infection [website]. Abbott; 2019 (https:// www.alere.com/en/home/product-details/determine-tb-lam.html, accessed 26 May 2020).
25. Brennan PJ. Structure, function, and biogenesis of the cell wall of Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis. 2003;83(1–3):91–7 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12758196/, accessed 26 May 2020).
26. Shah M, Hanrahan C, Wang ZY, Dendukuri N, Lawn SD, Denkinger CM et al. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in HIV‐positive adults. Cochrane Database of Syst Rev. 2016;(5)(https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27163343/, accessed 26 May 2020).
27. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://www.who.int/tb/publications/use-of-lf-lam-tb-hiv/en/, accessed 26 May 2020).
28. Peter J, Theron G, Chanda D, Clowes P, Rachow A, Lesosky M et al. Test characteristics and potential impact of the urine LAM lateral flow assay in HIV- infected outpatients under investigation for TB and able to self-expectorate sputum for diagnostic testing. BMC Infect Dis. 2015;15(1) (https:// bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-0967-z, accessed 26 May 2020).
29. Peter JG, Theron G, van Zyl-Smit R, Haripersad A, Mottay L, Kraus S et al. Diagnostic accuracy of a urine lipoarabinomannan strip-test for TB detection in HIV-infected hospitalised patients. Eur Respir J. 2012;40(5):1211–20 (https://erj.ersjournals.com/content/40/5/1211, accessed 26 May 2020).
30. Peter JG, Zijenah LS, Chanda D, Clowes P, Lesosky M, Gina P et al. Efect on mortality of point-of-care, urine-based lipoarabinomannan testing to guide tuberculosis treatment initiation in HIV-positive hospital inpatients: a pragmatic, parallel-group, multicountry, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10024):1187–97 (http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01092-2, accessed 26 May 2020).
31. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV. Policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://www.who.int/tb/publications/use-of-lf-lam-tb-hiv/en/, accessed 5 June 2020)
32. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://www.who. int/tb/publications/2019/diagnose\_tb\_hiv/en/, accessed 5 June 2020).
33. WHO consolidated guidelines on tuberculosis, module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/publications/i/ item/9789240007048).
34. Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, Parmar H, Cao Y, Ryan J et al. The new Xpert MTB/RIF Ultra: improving detection of *Mycobacterium tuberculosis* and resistance to rifampin in an assay suitable for point-of-care testing. mBio. 2017;8(4) (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28851844/).
35. Xpert MTB/XDR clinical evaluation trial (ClinicalTrials.gov Identifer: NCT03728725). 2021 (https:// clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03728725).
36. Camus J-C, Pryor MJ, Médigue C, Cole ST. Re-annotation of the genome sequence of Mycobacterium tuberculosis H37Rv. Microbiology. 2002;148(10):2967–73.
37. Ling DI, Zwerling AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. Eur Respir J. 2008;32(5):1165–74 (https://erj.ersjournals.com/ content/32/5/1165, accessed 1 June 2020).
38. Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): policy statement. Geneva: World Health Organization; 2011 (https://www.who.int/tb/ laboratory/line\_probe\_assays/en/, accessed 1 June 2020).
39. Nathavitharana RR, Cudahy PG, Schumacher SG, Steingart KR, Pai M, Denkinger CM. Accuracy of line probe assays for the diagnosis of pulmonary and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2017;49(1):1601075.
40. Rapid diagnosis of tuberculosis brochure. Nehren, Germany: Hain Lifescience; 2015 (http://www. hain-lifescience.de/uploadfles/fle/produkte/mikrobiologie/mykobakterien/tb\_eng.pdf, accessed 1 June 2020).
41. Gikalo MB, Nosova EY, Krylova LY, Moroz AM. The role of *eis* mutations in the development of kanamycin resistance in Mycobacterium tuberculosis isolates from the Moscow region. J Antimicrob Chemother. 2012;67(9):2107–9.
42. Bossuyt P, Reitsma J, Bruns D, Gatsonis C, Glasziou P, Irwig L et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. BMJ 351: h5527. 2015.
43. Sekiguchi J, Nakamura T, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae F, Kobayashi I, Augustynowicz-Kopec E et al. Development and evaluation of a line probe assay for rapid identifcation of pncA mutations in pyrazinamide-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains. J Clin Microbiol. 2007;45(9):2802–7 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17596354/).
44. Köser CU, Cirillo DM, Miotto P. How to optimally combine genotypic and phenotypic drug susceptibility testing methods for pyrazinamide. Antimicrob Agents Chemother. 2020;64(9):e01003–20 (https:// pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32571824).
45. Shah M, Chihota V, Coetzee G, Churchyard G, Dorman SE. Comparison of laboratory costs of rapid molecular tests and conventional diagnostics for detection of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis in South Africa. BMC Infect Dis. 2013;13:352 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih. gov/23895665/).
46. Groessl EJ, Ganiats TG, Hillery N, Trollip A, Jackson RL, Catanzaro DG et al. Cost analysis of rapid diagnostics for drug-resistant tuberculosis. BMC Infect Dis. 2018;18(1):102 (https://pubmed.ncbi. nlm.nih.gov/29499645/).
47. Li X, Deng Y, Wang J, Jing H, Shu W, Qin J et al. Rapid diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis impacts expenditures prior to appropriate treatment: a performance and diagnostic cost analysis. Infect Drug Resist. 2019;12:3549–55 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31814743/).
48. Pooran A, Pieterson E, Davids M, Theron G, Dheda K. What is the cost of diagnosis and management of drug resistant tuberculosis in South Africa? PLoS One. 2013;8(1):e54587 (https://pubmed.ncbi. nlm.nih.gov/23349933/).
49. Zignol M, Dean AS, Alikhanova N, Andres S, Cabibbe AM, Cirillo DM et al. Population-based resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to pyrazinamide and fuoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. Lancet Infect Dis. 2016;16(10):1185–92 (https://pubmed.ncbi. nlm.nih.gov/27397590/).

Додаток 1: Методи розробки настанов

**Методи, що використовуються для розробки керівництв Всесвітньої організації охорони здоров’я**

Для розробки нових або оновлення існуючих керівництв щодо методів та інструментів діагностики туберкульозу (ТБ) Глобальна програма боротьби з туберкульозом проводить систематичні огляди щодо ефективності або використання відповідного інструменту чи методу. Систематичний огляд містить підсумок поточної літератури щодо діагностичної точності або аспектів користувача, діагностики ТБ або виявлення медикаментозної резистентності, які використовуються в анти-ТБ терапії у дорослих чи дітей (або обох) з ознаками та симптомами ТБ.

Достовірність даних оцінюється послідовно для документально підтверджених даних з використанням підходу градації з оцінки, розробки та ранжування рекомендацій (GRADE). GRADE дає загальну оцінку якості (або визначеності) даних та основу для перетворення даних у рекомендації. Якість доказових даних оцінюється як висока, середня, низька або дуже низька. Ці чотири категорії передбачають градієнт довіри до оцінок. Навіть якщо дослідження точності діагностики має спостережну структуру, воно спочатку вважатиметься високоякісним доказом у підході GRADE.19

Крім того, Глобальна програма боротьби з туберкульозом проводить систематичні огляди для збору даних у галузі використання ресурсів (тобто витрат та співвідношення витрати / ефективність), а також перспектив кінцевих споживачів щодо конкретних діагностичних тестів чи заходів. Цей процес «від даних до рекомендацій» впливає на такі сфери, як доцільність, доступність, рівність та значення для кінцевих споживачів.

Якщо дані про систематичний огляд відсутні або їх мало, можливі наступні ефекти можуть бути змодельовані як для діагностичної точності, так і для економічної ефективності та співвідношення витрати / ефективність. Наприклад, поширеність цієї хвороби в поєднанні з чутливістю та специфічністю певного тесту може бути використана для оцінки кількості помилкових позитивних результатів та хибнонегативних результатів у популяції. Аналогічно, дані про видатки та співвідношення витрат та ефективності можна оцінювати та моделювати на основі економічних та епідеміологічних даних. Нарешті, якісні дані щодо точки зору кінцевого користувача при використанні певного тесту можна отримати за допомогою інтерв’ю з кінцевим користувачем, якщо загальнодоступних даних мало.

Після систематичного огляду Глобальна програма боротьби з туберкульозом скликає засідання Групи з розробки керівництва (ГРН) для розгляду зібраних даних. ГРН складається із зовнішніх експертів, центральним завданням яких є розробка рекомендацій, заснованих на даних. ГРН також виконує

19 Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. Bmj. 2008;336(7653):1106–10 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih. gov/18483053/, дата перегляду: 1 червня 2020).

важливе завдання щодо уточнення сфери застосування та ключових питань керівництва у форматі PICO (тобто кількість населення, заходи, порівняння та результат).

Цю групу слід створити на початку процесу розробки керівництва, після того як керівна група визначила загальний обсяг та цільову аудиторію керівництва та розпочала розробку ключових питань. Група ГРН повинна складатися з відповідних технічних експертів; кінцевих споживачів, таких як керівники програм та медичні працівники, які приймуть, адаптують та впроваджують керівництво; представників груп, на яких найбільшим чином вплинули рекомендації керівних принципів, таких як користувачі послуг та представники груп, які перебувають у несприятливих умовах; експертів з оцінки даних та розробки керівництва, поінформованих доказами; та інших технічних експертів за потребою (наприклад, економіста з охорони здоров’я або експерта з питань рівності, прав людини та статі).20

Рекомендації розробляються на основі консенсусу членів ГРН, де це можливо. Коли не вдається досягти консенсусу, проводиться голосування. Коли проект керівництва розробляється керівним комітетом ВООЗ, його спочатку розглядають члени ГРН, а згодом – Група зовнішнього рецензування (ГЗР). ГЗР складається з осіб, зацікавлених у цій темі, і може включати ті самі категорії фахівців, що і ГРН. Коли ГЗР переглядає остаточне керівництво, її роль полягає у виявленні будь-яких помилок або відсутніх даних, а також коментування чіткості, умов, конкретних питань та наслідків для впровадження, а не у змінюванні рекомендації, сформульованих ГРН.21

**Формулювання рекомендацій**

Дані синтезуються та представляються у таблицях даних GRADE. Структура прийняття рішень на основі доказів (EtD) використовується для подальшого полегшення розгляду доказів та розробки структурованих та прозорих рекомендацій. Нарешті, рекомендації розробляються на основі консенсусу членів ГРН, де це можливо. Коли досягти консенсусу неможливо, відбувається голосування. Рішення щодо напряму та сили рекомендацій також приймаються з огляду на структуру EtD.

Факторами, які впливали на напрямок та силу рекомендації в цих керівництвах, були:

* пріоритет проблеми;
* точність тесту;
* баланс між бажаними та небажаними ефектами;
* визначеність:

– даних щодо точності тестування;

– даних прямої користі та шкоди від тесту;

– керівництва за результатами тестування;

– зв’язку між результатами випробувань та управлінням;

* впевненість у цінностях та уподобаннях та їх мінливість;
* вимоги до ресурсу;
* співвідношення витрати / ефективність;
* капітал;

20 Handbook for guideline development. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://www.who.int/publications/ guidelines/handbook\_2nd\_ed.pdf?ua=1, дата перегляду: 12 червня 2020).

* прийнятність; та
* здійсненність.

Ці фактори обговорюються нижче.

**Пріоритет проблеми**

ГРН розглядає, чи є загальні наслідки проблеми (наприклад, підвищення захворюваності, смертності та економічного впливу) серйозними та нагальними. Враховується глобальна ситуація та переглядаються наявні дані. У більшості випадків проблема повинна бути серйозною та нагальною, щоб її розглядала група ГРН.

**Точність тесту**

Оцінюється об’єднана чутливість та специфічність, представлена у профілі даних GRADE. Переважно і за наявності огляд включає дослідження як з мікробіологічними референс стандартами (посів), так і з композиційними референс стандартами (наприклад, у дітей та пацієнтів із позалегеневим ТБ).

**Баланс між бажаними та небажаними ефектами**

Відповідно до цього компонента, учасникам ГРН пропонується оцінити очікувані переваги та шкоду від відповідного тесту, включаючи прямі наслідки тесту (наприклад, користь, така як швидша діагностика, та шкоду, таку як несприятливі наслідки від використання тесту). Крім того, слід включати можливі наступні наслідки тесту; наприклад, наслідки лікування після позитивного діагнозу (вилікування або зниження смертності), а також ефекту відсутності лікування або подальшого тестування після негативного результату тесту. Дані, за можливості отримані з систематичних оглядів рандомізованих контрольованих випробувань (РКВ) тесту, повинні інформувати ГРН про ці наслідки нижче. Якщо даних РКВ немає, можна використовувати діагностичні дослідження точності. Тоді істинно позитивні та істинно негативні діагностовані випадки приймаються як корисні, тоді як хибнопозитивні та хибнонегативні випадки сприймаються як шкода.

**Достовірність даних**

Достовірність даних точності тестувань оцінюється за шкалою від дуже низької, низької та помірної до високої. Достовірність даних про прямі вигоди та шкоду від тесту оцінюється та підраховується аналогічно.

**Достовірність ведення**

Для визначення достовірності ведення за результатами випробувань ГРН зосереджується на тому, чи має ведення відрізнятися, якщо воно буде базуватися на результатах тесту.

Для впевненості зв’язку між результатами тестування та управлінням, група оцінює, наскільки швидко та ефективно результати тестування перенесуться на рішення щодо ведення пацієнта.

**Впевненість у цінностях та уподобаннях та їхня мінливість**

Значення тесту для поліпшення діагностики та його впливу на догляд за пацієнтами оцінюється та підраховується за допомогою доказів якісних досліджень. Вплив на повідомлення та, крім того, здатність тесту збільшувати повідомлення про випадки також оцінюється та враховується, враховуючи весь діагностичний каскад, включаючи, наприклад, питання, пов’язані з доцільністю впровадження, швидкістю використання, впевненістю персоналу у результатах тестування та час для отримання результатів.

**Вимоги до ресурсу**

Щодо вимог до ресурсів, було надано відповіді на три питання:

* Наскільки великі вимоги до ресурсів для запровадження тесту?
* Яка достовірність даних про потреби в ресурсах?
* Чи співвідношення витрати / ефективність заходів сприяє проведенню заходів або порівнянню?

**Співвідношення витрати / ефективність**

Наявні дані про співвідношення витрати / ефективність оцінюються та підраховуються.

**Рівність**

Члени ГРН розглядають, чи матиме впровадження інструменту чи методу позитивний або негативний вплив на доступ до медичної допомоги (наприклад, чи вдасться виконати тест на різних рівнях охорони здоров’я чи шляхом самоуправління, чи існують інші способи виготовлення інструментів чи метод, доступний для всіх рівнів системи охорони здоров’я).

**Прийнятність**

Щодо прийнятності, комісія розглядає, чи буде прийнятним новий тест для всіх зацікавлених сторін, таких як медичні працівники, керівники закладів охорони здоров’я та пацієнти.

**Придатність**

ГРН розглядають, наскільки можливо реалізувати інструмент чи метод у різних умовах. У фінальній оцінці враховуються такі аспекти, як потреби навчання та підвищення кваліфікації, практичний час, вимоги біобезпеки, час до отримання результатів, обслуговування та технічне обслуговування, калібрування та вплив на діагностичні алгоритми.

Більш детальна інформація про перехід від даних до рекомендацій наведена у **Вебдодатку 3**. **Таблиці прийняття рішень на основі доказів**

Додаток 2: Оцінка конфлікту інтересів для членів Групи з розробки настанов і Групи зовнішнього рецензування

Перед тим, як розглядати питання про членство в групі, кожна Група з розробки настанов (ГРН) та кандидат у Групу зовнішнього рецензування мали подати заповнену форму декларації інтересів (DOI). Крім того, було проведено пошук в Інтернеті, «щоб виявити будь-які очевидні суспільні суперечки чи інтереси, які можуть призвести до компрометуючої ситуації для Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ) та відповідного експерта».

Резюме кандидата (CV) та DOI, а також інформація, отримана з Інтернету, були розглянуті членами керівного комітету, щоб оцінити, чи існували або існують фактичні чи передбачувані конфлікти інтересів, і, якщо існують, чи потрібен план управління. Цей процес оцінювання та отримані в результаті його проведення плани управління базувалися на *Настановах* *щодо декларації інтересів (експерти ВООЗ) (29) та Керівництві ВООЗ з розробки настанов (2 -е видання) (30).*

Були розглянуті як фінансові, так і нефінансові інтереси. «Суттєвим» вважатиметься конфлікт інтересів, що передбачає:

* «інтелектуальна упередженість», коли людина, можливо, неодноразово займала публічну позицію щодо розглядуваного питання, що може вплинути на об’єктивність та незалежність індивіда в процесі розробки глобальної політики;
* участь у дослідженні чи публікації матеріалів, що стосуються питань, що розглядаються; і
* Грошова винагорода вище 5000 дол. США.

Розробники будь -яких аналізів ніколи не беруть участь у процесі розробки політики; це автоматично вважається конфліктом інтересів.

Після того, як було визначено, що або конфлікту інтересів не існує, або будь-який конфлікт інтересів можна належним чином вирішити, і було прийнято рішення про призначення кандидата, а коротку біографію кожного кандидата було опубліковано на вебсайті ВООЗ принаймні за 14 днів до зустрічі для публічного повідомлення та коментарів.

Заяви DOI узагальнювались керівним комітетом ВООЗ на початку засідання. Обраних осіб, які вели інтелектуальну чи дослідницьку роботу було запрошено як осіб з технічних ресурсів для надання технічного вкладу та відповіді на технічні питання. Ці особи не брали участі у процесі Градації з оцінки, розробки та ранжування рекомендацій (GRADE) та були виключені з групових дискусій при розробці рекомендацій.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Член ГРН** | **Заявлені інтереси** | **Висновок** |
| Holger Schünemann | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Jeremiah Chakaya Muhwa | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Denise Arakaki-Sanchez | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| David Branigan | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Daniela Cirillo | Оцінка прототипу випробування ШЛС. Проект, що фінансується компанією «Cepheid» та FIND. Бюджет (дослідницька група): дол. США 14 296; 2018. Член Консультативної ради з питань науки (BIOMERIEUX). Бюджет (самостійний): дол. США 1000; 2020–2021. Оцінка стабільності крові для системи VIDAS (BIOMERIEUX). Бюджет (дослідницька група): дол. США 11 200; 2019. | Значний конфлікт інтересів – виключено з обговорень щодо автоматизованих ТАНК низької складності |
| Celina Anna Maria Garfn | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Petra de Haas | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Patricia Hall | Отримує фінансування від PEPFAR; використовує фінансування PEPFAR для закупівель діагностичних тестів на туберкульоз та матеріалів для тестування на туберкульоз, діагностики ВІЛ-інфекції у немовлят та дослідження з визначення рівня вірусного навантаження ВІЛ у багатьох країнах. Робить технічний внесок в Операційні вказівки PEPFAR за різними країнами, зокрема матеріали за відповідними закупівлями та використанням туберкульозу та інструментів і типів тестування на ВІЛ. Контролює глобальну програму з перевірки кваліфікації для роботи з GeneXpert від компанії «Cepheid» та надає технічну допомогу країновим офісам Центру з контролю та профілактики захворюваності за підтримки PEPFAR та міністерств охорони здоров’я партнерів щодо відбору та впровадження діагностичних тестів на туберкульоз та ВІЛ та ресурсів тестування. | Незначний конфлікт інтересів |
| Rumina Hasan | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Xia Hui | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Член ГРН** | **Заявлені інтереси** | **Висновок** |
| Farzana Ismail | Оцінка прототипу випробування ШЛС (Cepheid). Бюджет (дослідницька група): дол. США 140 000; 2020. Постмаркетинговий нагляд за бедаквіліном та поява резистентності (Janssen). Бюджет (дослідницька група): дол. США 300 000; триває. Латентна туберкульозна інфекція у медичних працівників (Qiagen). Бюджет (Дослідницька група): витратні матеріали та персонал; триває. Спонсорство для участі у конференції IUATLD, Den Haag (самостійно); 2018 р. | Значний конфлікт інтересів – виключено з обговорень щодо автоматизованих ТАНК низької складності |
| Katharina Kranzer | EDCTP: загальний бюджет близько 3,2 млн. євро у 6 установах; FIND: дослідження, не пов’язане з туберкульозом (дослідження щодо резистентності до антимікробних препаратів), 21 000 доларів США; Cepheid: дослідження, не пов’язане з туберкульозом (дослідження на ІПСШ), внески у немонетизованій формі – 3000 картриджів та позика апарата Xpert; Cepheid: дослідження, пов’язане з туберкульозом, про підпис 3 генів, внесок у немонетизованій формі – 3500 картриджів та позика апарата Xpert; Roche: витратні матеріали для дослідження валідації у 2015–2016 рр. | Значний конфлікт інтересів – виключено з обговорень щодо автоматизованих ТАНК помірної складності |
| Blessina Kumar | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Nagalineswaran Kumarasamy | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Lindiwe Mvusi | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Viet Nhung Nguyen | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Mark Nicol | Грант на фінансування науково-дослідної діяльності, отриманий установою для вивчення широкого спектру нових діагностик туберкульозу, в тому числі ТАНК (серед інших, BD MAX ™, один з тестів, що представляють інтерес для фактичної ГРН). Фонд Білла та Мелінди Гейтс; NIH: вступний траст; FIND. Роботодавець (університет) отримав фінансування. Значне (кілька мільйонів доларів США). Постійне фінансування від FIND, NIH; має спільний доступ до очікуваного патенту на новий метод вилучення та очищення ДНК із зразків мокротиння (не пов’язаних та не використовуваних у будь-якому комерційному тесті на туберкульоз). Патент належить діючому учаснику. Наразі комерційна цінність відсутня. | Значний конфлікт інтересів – виключено з обговорень щодо автоматизованих ТАНК помірної складності |
| Leen Rigouts | Проведення досліджень: дослідницький підрозділ отримав фінансову допомогу через FIND для координації та участь у багатоцентровій оцінці Genoscholar PZA-LPA. Частина цього фінансування надходила від компанії «Nipro». Негрошова винагорода: дослідницький підрозділ отримав комплекти Genoscholar PZA-LPA для проведення оцінок тесту (багатоцентрове дослідження за підтримки FIND плюс додаткова поточна оцінка у підрозділі). | Значний конфлікт інтересів – виключено з обговорень щодо ТАНК високої складності на основі гібридизації |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Член ГРН** | **Заявлені інтереси** | **Висновок** |
| Thomas Shinnick | Як незалежний консультант отримав контракти та фінансування відряджень від ВООЗ, FIND та USAID для роботи, пов’язаної з покращенням рівня послуг, наданих лабораторіями, та розробкою міжнародних керівних документів; робота триває | Незначний конфлікт інтересів |
| Hojoon Sohn | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Sabira Tahseen | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Ezio Tavora dos Santos Filho | Координував суспільно-консультативні ради (СКР) для дослідження PROVE-IT (грант TREAT-TB, Union / USAID) у Бразилії (REDE-TB) з 2010 по 2015 рік. Нині як зацікавлена сторона (не член дослідницької групи, але координатор суспільно-консультативні ради в інших дослідженнях) працює над впровадженням валідаційного дослідження Truenat у Бразилії, серед інших досліджень співробітництва BRICS. Має намір продовжити дослідження після врегулювання нагляду за суспільно-консультативною радою та аналізу протоколів у Бразилії та інших країнах-партнерах. | Значний конфлікт інтересів, сприйнятий для оцінки Molbio Truenat – виключено з дискусії про Molbio Truenat |
| Carrie Tudor | Зайнятість (з січня 2015 р.) у Міжнародній раді медсестер, чий проект протитуберкульозної допомоги отримав фінансування від Фонду Елі Ліллі – Партнерства Лілі МЛС-ТБ. Отримане фінансування з 2013 по 2019 рік становило приблизно 1 млн доларів США. Поточний період фінансування на 2019 рік становить приблизно 100 000 доларів США. | Незначний конфлікт інтересів |
| Діана Вахрушева | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Elisabetta Walters | Одержувач грантів та стипендії для докторських досліджень, які передбачали роботу над GeneXpert MTB/RIF для діагностики інтраторакального туберкульозу у дітей. Грант Ради медичних досліджень Південної Африки (2012–2015) та стипендія (2015–2018). Національний науково-дослідний фонд Південної Африки. FIND. TBTC (ЦКПЗ); (Дослідницький підрозділ): ZAR 4,2 млн; 90 000 дол. США; 2012–2018 рр. | Незначний конфлікт інтересів |
| СНІД: синдром набутого імунодефіциту; BRICS: Бразилія, Росія, Індія, Китай та Південно-Африканська Республіка; ЦКПЗ: Центр контролю та профілактики захворюваності; ДНК: дезоксирибонуклеїнова кислота; EDCTP: Партнерство з клінічних випробувань європейських країн та країн, що розвиваються; FIND: Фонд інноваційної діагностики; ГРН: Група з розробки настанов; ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; IUATLD: *Міжнародний союз проти туберкульозу та хвороб легенів; МЛС-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю; ТАНК: тест на ампліфікацію нуклеїнової кислоти; NIH: Національні інститути охорони здоров’я; PEPFAR: План надзвичайних ситуацій Президента США щодо допомоги СНІДу; ІПСШ: інфекція, що передається статевим шляхом; ТБ: туберкульоз; TBTC: Консорціум з дослідження туберкульозу; USAID: Агентство США з міжнародного розвитку; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров’я; ШЛС: широка лікарська стійкість.* | | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Член ГЗР** | **Заявлені інтереси** | **Висновок** |
| Lucilaine Ferrazoli | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Alaine Umubyeyi Nyaruhirira | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Elisa Tagliani | Бере участь у Раді експертів з рецензування діагностики ВООЗ 15 раунду; зокрема при оцінці платформи BD MAX; 5940 євро. Підрозділ у Сан-Рафаеле отримав фінансування за рахунок гранту EDCTP (TB-CAPT) для FIND. Дійсна співробітниця, співпрацювала з FIND у багатоцентровому клінічному дослідженні для оцінки ефективності тесту Xpert MTB/XDR. | Незначний конфлікт інтересів для зовнішнього рецензента. Управління потенційним конфліктом інтересів шляхом інтерпретації коментарів у контексті конфлікту інтересів |
| Francis Varaine | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| Данило Зіменков | не заявлено | конфлікт інтересів відсутній |
| EDCTP: Партнерство з клінічних випробувань європейських країн та країн, що розвиваються; ГЗР: Група зовнішнього рецензування; FIND: Фонд інноваційної нової діагностики; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров’я. | | |

Перш ніж його буде запрошено до членства у ГРН, кожному з потенційних членів ГРН пропонується подати заповнену форму декларації інтересів (DOI) та надати резюме. Крім того, проводиться скорочений та зосереджений пошук у мережі Інтернет, «щоб виявити будь-які очевидні суспільні суперечки чи інтереси, які можуть призвести до компрометуючої ситуації для ВООЗ та відповідного експерта». Члени керівного комітету оцінюють резюме, DOI та інформацію потенційного члена, отриману з мережі Інтернет, щоб визначити, чи існують конфлікти інтересів (або можуть бути конфлікти інтересів), і якщо це так, чи потрібен план управління. Управління COI базується на керівництві ВООЗ щодо DOI для експертів,21 індивідуальних консультацій із членом Команди з питань етики з Управління з питань дотримання, управління ризиками та етики ВООЗ та Посібнику ВООЗ щодо розробки настанов.22

Розглядаються як фінансові, так і нефінансові інтереси. «Значний» COI включає:

* «інтелектуальна упередженість», коли людина, можливо, неодноразово займала публічну позицію щодо розглядуваного питання, що може вплинути на об’єктивність та незалежність індивіда в процесі розробки глобальної політики;
* участь у дослідженні чи публікації матеріалів, що стосуються розглядуваного питання; і
* Грошова винагорода вище 5000 дол.

З очевидних причин, розробники будь-якого аналізу ніколи не беруть участь у процесі розробки політики.

21 Декларація інтересів для експертів ВООЗ – форми для подання. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://www. who.int/about/declaration-of-interests/en/, дата перегляду: 12 червня 2020 р.).

22 Handbook for guideline development. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://www.who.int/publications/ guidelines/handbook\_2nd\_ed.pdf?ua=1, дата перегляду: 12 червня 2020).

За додатковою інформацією звертайтесь:

**Всесвітня організація охорони здоров’я**

20, Avenue Appia CH-1211 Geneva 27 Switzerland Вебсайт Глобальної програми протидії туберкульозу: www.who.int/tb

**Всесвітня організація охорони здоров’я**

